

Aus der Neurochirurgischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof.Dr.F.Marguth

VERWENDUNG JODINIERTER KONTRASTMITTEL
BEI DER COMPUTERTOMOGRAPHISCHEN DIAGNOSTIK
VON HIRN - METASTASEN

Eine Kosten-Nutzen Betrachtung

Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Leonhard G.Muschaweck

aus

München

1986

Mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Kollmannsberger

Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. Marguth

Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 03.06.1986

Meinen Eltern

zum Andenken

Motto:

"I often say that when you can measure what you are speaking about and can express it in numbers, you know something about it.

But when you cannot measure it, when you cannot express it in numbers, your knowledge is of a meager and unsatisfactory kind."

Sir William J. Thomson

Lord Kelvin

1824 - 1907

	<u>INHALTSVERZEICHNIS</u>	Seite
0.	EINLEITUNG	1
1.	ÜBERBLICK ÜBER DIE BISHERIGEN FORSCHUNGSERGEBNISSE	2
1.1.	Deskriptive Auswertung	2
1.1.1.	Inzidenz der Hirnmetastasen	2
1.1.2.	Anteil der Hirnmetastasen an allen Hirntumoren	2
1.1.3.	Häufigkeit der Primärtumoren und der daraus entstandenen Hirnmetastasen.	4
1.1.4.	Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Hirnmetastase	6
1.1.5.	Alters-und Geschlechtsverteilung	9
1.1.6.	Topographie	11
1.2.	Bildgebende Verfahren	13
1.2.1.	Craniale Computertomographie (CCT)	14
1.2.1.1	Physik der Computertomographie	14
1.2.1.2.	Bedeutung in der Hirntumordiagnostik	16
1.2.1.3.	Verwendung jodierter Kontrastmittel	18
1.2.1.3.1.	Bewertung des Nutzens	20
1.2.1.3.1.	Bewertung der Kosten	25
1.2.2.	Kernspintomographie (NMR)	33
1.2.2.1.	Physik der Kernspintomographie	33
1.2.2.2.	Derzeitige klinische Bedeutung	34
2.	MATERIAL UND METHODIK	35
3.	ERGEBNISSE	38
4.	DISKUSSION	59
5.	ZUSAMMENFASSUNG	61
6.	LITERATURVERZEICHNIS	64
7.	DANKSAGUNG	
8.	LEBENS LAUF	

EINLEITUNG

Die Aussaat maligner Zellen im Gehirn stellt eine späte Phase in der Naturgeschichte vieler Neoplasmen dar. Das Ende dieser metastatischen Kaskade, die Hirnmetastase, bildet hinsichtlich der Restlebenserwartung den limitierenden Faktor, welche im Mittel bei 2 - 6 Monaten nach Diagnosestellung liegt (71).

Anspruch dieser Arbeit ist es, eine Stichprobe bestehend aus N=87 Patienten der Neurochirurgischen, Neurologischen, Medizinischen und Radiologischen Kliniken der Universität Göttingen, die mittels axialer Computertomographie untersucht wurden, an den in der Literatur beschriebenen Verteilungsparametern zu validieren und unter der Fragestellung auszuwerten, ob die Verwendung jodierter Kontrastmittel einen signifikanten Informationsgewinn erbringt.

In der Untergruppe der Bronchuscarcinome, die mit N = 41 ausreichend groß ist, wird die Histologie zur Differenzierung herangezogen.
Br

Auf der Grundlage dieser Daten erfolgt eine kritische Bewertung der Überlebens-Statistik, die wiederum die Basis der neurochirurgischen Operations-Indikationsstellung bildet.

Sowohl die Datenauswertung mit Hilfe der relationalen Datenbank dBASE III als auch die Textverarbeitung erfolgte auf dem Nixdorf 8810/25 Computer.

ÜBERBLICK ÜBER DIE BISHERIGEN FORSCHUNGSERGEBNISSE

Deskriptive Auswertung

Definition: Hirnmetastasen sind haematogene, nicht per continuitatem propagierende Absiedlungen korporaler Primärtumoren in die parenchymatösen Bestandteile des Gehirns, nicht in Meningen oder Kalotte.

Inzidenz

Die (jährliche) Inzidenz beträgt in Europa 2,8 (Island) bis 12,5/100 000 (Großbritannien), in den USA 11,1/100 000.

Anteil der Hirnmetastasen an allen Hirntumoren

In den gängigen Neurologie-Lehrbüchern (59,70) wird der Anteil mit 4 % bzw. 5-15 % angegeben. Einen wissenschaftsgeschichtlichen Überblick über die Literatur von 1932-1977 liefert POSNER (71).

Autor	Jahr	gesch.Anteil der Hirnmetastasen
Cushing	1932	0,04 = 4 %
Storstebecker	1954	0,04
Simionescu	1960	0,07
Richards & McKissock	1963	0,10
Arseni & Constantinescu	1965	0,13
Paillas & Pellet (St.Anne,Paris)	1943	0,05
	1953	0,15
	1963	0,21

Tab. 1 Anteil der Hirnmetastasen an allen Hirntumoren (klinische Kasuistik) (modifiziert nach 71)

Graphisch dargestellt zeigt sich eine ständige Zunahme dieser Anteile in den letzten 50 Jahren.

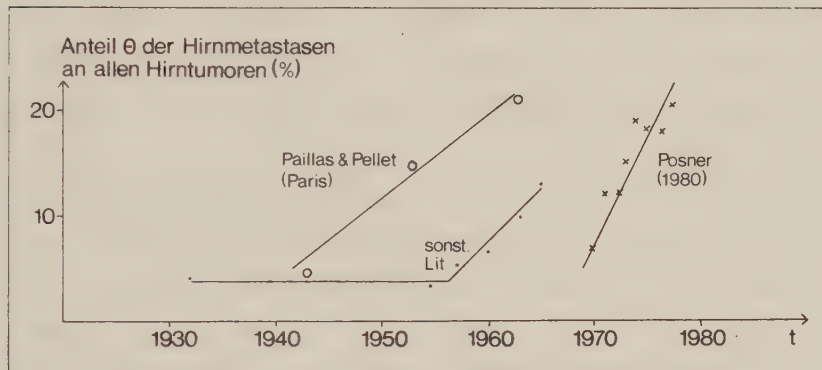


Abb. 1 (wie Tab. 1)

In Sektionsprotokollen von $n=2375$ in den Jahren 1969-1976 an Tumorleiden verstorbener Patienten fanden POSNER und CHERNIK (71) Hirnmetastasen bei 20% des Sektionsgutes.

1950 fand COURVILLE (63) bereits einen Anteil von 26,9% . Alle drei Ansätze unterschiedlicher Methodologie, Epidemiologie, klinische Fallstudien und die Aufarbeitung von Sektionsprotokollen liefern gleiche oder ähnliche Schätzgrößen für die unbekannten Anteilswerte der Grundgesamtheit N in der Größenordnung von ca. 0.2 (=20%).

Häufigkeit der Primärtumoren und der daraus entstandenen Hirnmetastasen

Zum insgesamt häufigsten Tumor hat sich in den letzten Jahren weltweit für beide Geschlechter das Bronchialkarzinom entwickelt und löst damit die Tumore des Gastro-Intestinaltraktes ab. An dritter Stelle (für die Frau an zweiter) steht das Mammakarzinom. Es folgen urogenitale Tumoren. Das maligne Melanom, Sarkome und sonstige bilden die Gruppe seltener Tumoren.

Anders verhält es sich bei den Hirnmetastasen. Dort dominieren das Bronchuskarzinom beim Mann und das Mammakarzinom bei der Frau. Die insgesamt sehr häufigen Gastro-Intestinal-Tumoren spielen bei Hirnmetastasen eine völlig untergeordnete Rolle, während das insgesamt seltene maligne Melanom, wie wir unten sehen werden, durch seine überdurchschnittliche Tendenz, in das ZNS zu metastasieren, zahlenmäßig häufig vertreten ist.

Das in der Literatur mit einem Anteil von 15,8 - 65 % angegebene Bronchuskarzinom, das weiter im Ansteigen begriffen ist, wird in 64-97 % aller Fälle durch die neurologische Klinik von Hirnmetastasen erstdiagnostiziert.

PAILLAS & PELLET berichten weiter über persönliche Daten über das Mammakarzinom, das in seiner Rückläufigkeit 1956 : 50 %, 1966 : 46,6 %, 1970 : 38% die zugleich zunehmend effektivere Therapie beim Mammakarzinom widerspiegelt (63).

Eine weitere starke Gruppe bilden die in etlichen Studien unerwähnt gebliebenen unbekannten Primärtumor-Metastasen mit 11,8 - 33 %.

Histologie	POSNER (1980)	before 1954	Störtebecker 1954	Garde 1958	Simionescu 1960	Vieth 1956	Paillas 1970	Potts
BRONCHUS CA	61 27,9%	27,5%	15,8%	22,6	38,1	27,5	30,8	45,6
MAMMA CA	33 15,1	18	7	23,8	22,6	16,3	14,6	15,5
MAL.MELANOM	50 22,8	4,1	7,6	-	-	15,7	4,4	8,5
HYPERNEPH.CA	11 5,0	7,7	20,2	3,6	8,2	7	7,8	1,4
GAST.-INTEST.CA		7,7	9,5	11	3,2	5,1	8,9	4,9
SONST.(incl.unbek. Prim.Tuen)	64 29,2							
		22,1	40	39	27,6	23,9	33	24,1
Ges. n	219 100%	"	"	"	"	"	"	"
Tab.2	Häufigkeit einzelner Primärtumoren							

Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Hirnmetastase

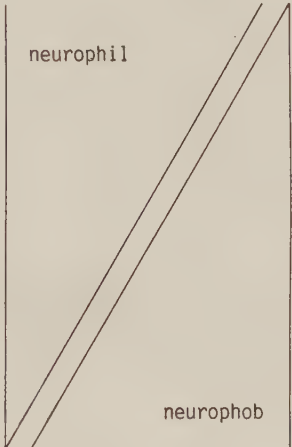
Wie wahrscheinlich ist es, beim Vorliegen eines bestimmten Primärtumors eine Hirnmetastase zu entwickeln?

Für ein klin. Patientengut von n=2088 finden sich folgende Filiarisierungswahrscheinlichkeiten, die nach Maximum-Likelihood durch die relative Häufigkeit geschätzt werden (71).

Histologie	Anz. Patienten	davon Hirnmetas. entwickelt	geschätzte Wahrscheinlichkeit
MELANOM	125	50	.40
BRONCHUS CA	297	61	.21
HYPERNEPH.CA	52	11	.21
MAMMA CA	324	33	.10
SARKOME	39	4	.10
COLON CA	130	6	.05
OVAR. CA	60	3	.05
ANDERE	1061	51	.05
	2088	219	.10

Tabelle 3 Häufigkeit von Hirnmetastasen von ausgewählten
Primärtumoren (nach 7, modifiziert).

Von GARDE et al. (nach 63)(1958) werden die Termini "Neurophilie" und "Neurophobie" eingeführt, um die Neigung zur Metastasierung ins ZNS zu beschreiben.

Primärtumor	Anzahl Patienten	Wahrscheinlichkeit für Hirnmetas.	Neurofiliarisierungsmuster
MELANOM	-	0.50 - 0.90	
BRONCHUS CA	1526	.20 - .53	
HYPERNEPH. CA	-	.14 - .20	
MAMMA CA	-	.06 - .19	
SARKOME	-	.07	
PROSTATA CA			
EPIDERMOID CA DER HAUT			
URO-GENITAL CA		jeweils .00	
GASTRO-INTEST. CA			
ENDOCRINUM			

Tab. 4 Wahrscheinlichkeiten der Metastasierung ins ZNS.

Somit metastasiert etwa jedes zweite Melanom, jedes fünfte Bronchuskarzinom, bzw. Hypernephroides Karzinom und jedes zehnte Mammakarzinom ins ZNS.

Aufgrund dieser unterschiedlichen Neurofiliarisierungsmuster wird die Verteilung der Neoplasmen nur sehr verzerrt im Verteilungsmuster der Hirnmetastasen wiedergespiegelt.

Abbildung 2 zeigt das Ineinanderspielen der Welt der Neoplasmen in die Welt der Hirntumore.

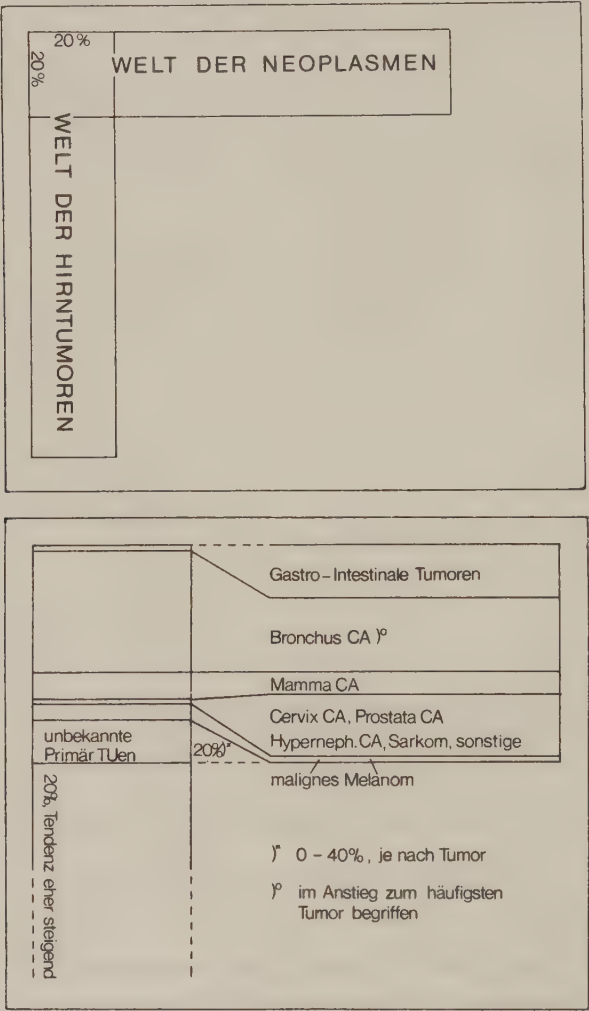


Abb.2 Nicht-lineare Beziehung zwischen Primärtumor und Hirnmetastase.

Alters- und Geschlechtsverteilung

Gibt es eine unterschiedliche Altersverteilung, wie sind die geschlechtsspezifischen Verteilungsmuster beschaffen?

Zur Altersverteilung der einzelnen Tumormetastasen finden sich in der Literatur keine Angaben. Für alle Hirnmetastasen ergibt sich ein Häufigkeitsgipfel um das 45. Lebensjahr (70).

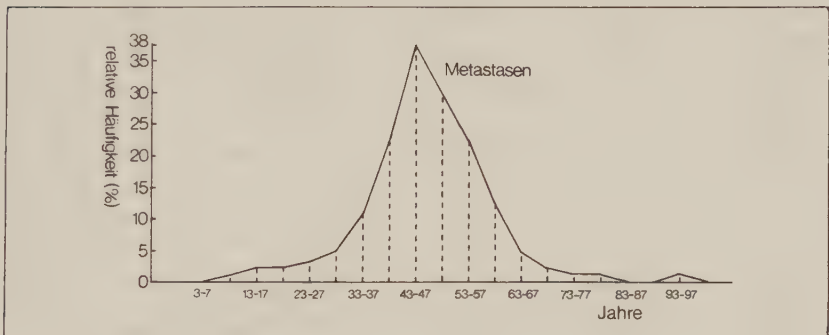


Abb. 3 Altersverteilung bei zerebralen Metastasen (modifiziert nach (70)).

Es errechnet sich ein durchschnittliches Alter von 52;8 Jahren, für Frauen 51;9 Jahren und für Männer 53;0. 57 - 74,5% aller Patienten mit Hirnmetastasen bewegen sich in der Altersgruppe von 41 - 60 Jahren (63). Hinsichtlich der Geschlechterverteilung ist schon erwähnt, daß das Mammakarzinom den häufigsten Primärtumor beim Vorliegen einer Hirnmetastase der Frau darstellt, beim Mann hingegen das Bronchuskarzinom. Insgesamt sind Männer häufiger betroffen als Frauen (70). Das Geschlechterverhältnis Frauen : Männer wird zwischen 3:7 und beinahe 5:5 angegeben (63).

Diese Autoren geben für n = 178 Patienten eine Übersicht über die Auftretenswahrscheinlichkeiten von Hirnmetastasen für verschiedene Primärtumoren, getrennt für beide Geschlechter.

Primärtumoren	Anzahl n	rel.Häufigkeit	Frauen-W.keit Männer W.keit			
BRONCHUS CA	55	30,9	3	.05	52	.43
MAMMA CA	26	14,6	26	.45	0	.00
GASTRO-INT.	16	9,0	2	.04	14	.12
HYPERNEPH.	14	7,9	2	.04	12	.10
URO-GENITAL.	8	4,5	7	.11	1	.01
HAUT	4	2,2	0	.00	4	.03
THYROIDEA	1	0,6	0	.00	1	.01
MELANOM	8	4,5	2	.04	6	.05
SARKOM	1	0,6	0	.02	1	.01
UNBEK.PRIM.TU	45	25,2	15	.25	30	.24
Gesamt	178	100	57	1.00	121	1.00
			= .32		= .68	

Tab. 5 Geschlechtsspezifische Auftretenswahrscheinlichkeiten (modifiziert 63).

Topographie

Für die Klinik, besonders hinsichtlich der Indikationsstellung für eine eventuelle operative Metastasenextirpation, sind Angaben über Anzahl und Lokalisation von Hirnmetastasen von ausschlaggebender Bedeutung.

Bei einem Sektionsgut von $n = 106$ werden Parallelen aufgestellt zur Blutversorgung und damit zum Verteilungsmuster cerebraler Embolisierungen (71).

Hirnmetastasen finden sich am häufigsten an der Grenze zwischen weißer und grauer Substanz. Im Cerebrum, das ca. 85% der gesamten Blutversorgung des Hirns erhält, finden sich 81% aller Hirnmetastasen, im Cerebellum, das einen Anteil von 10% an der Zirkulation hat, etwa 16%, und im Stammhirn, das mit 2% an der Blutversorgung beteiligt ist, lediglich 3%.

Insgesamt sind häufiger Metastasen in der linken Hemisphäre zu finden.

Die Filiarisierung laufe im Gehirn in zwei Schritten ab (63). Der erste Anlaufpunkt seien die Strukturen Cortex, Basalganglien und Cerebellum, und von dort aus schreitet die Metastasierung in die weiße Substanz fort. Man findet auch, daß analog zur Embolie häufiger die linke Hemisphäre betroffen ist. Einen Vergleich zwischen ihren Angaben und denen von LANGE (1977) gibt nächste Abbildung.

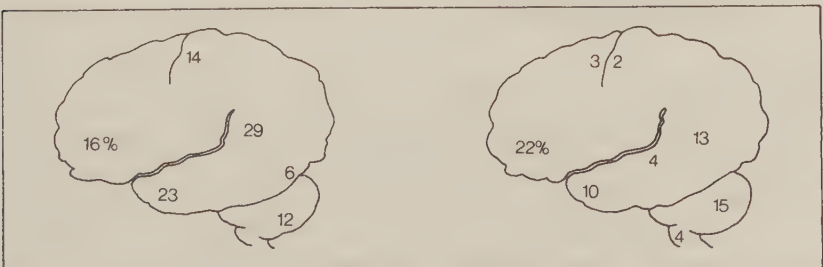


Abb. 4 nach: (63)

nach: (48)

Verteilungsmuster von Hirnmetastasen

Anderenorts finden sich hingegen keine Prädilektionsstellen (70).

Zur Frage der Multiplizität stellen wir eine Übersicht dar, die aufgeschlüsselt ist nach einzelnen Primärtumoren (71):

Primärtumor	Anzahl Patienten	Anzahl singul. Metastasen		Anzahl multip. Metastasen	
COLON CA	130	2	33%	4	66%
MELANOM	125	19	38	31	62
BRONCHUS CA	297	25	41	36	59
MAMMA CA	324	19	58	14	42
SARKOME	39	3	75	1	25
HYPERNEPH.	52	10	91	1	9
OVAR.CA	60	3	100	0	0
SONSTIGE	1061	-	-	-	-
Gesamt	2088,davon	81	48	87	52

Tab. 6 Multiplizität von Hirnmetastasen einzelner Primärtumoren.
(modifiziert nach 71).

Insbesondere für die Beantwortung dieser Frage spielt der Ort der Datenerhebung eine entscheidende Rolle. Sektionsbefunde von insgesamt 10 Autoren aus den Jahren 1926 - 1963 ergäben bei 425 Autopsien einen Anteil von knapp 39% an singulären Metastasen. Neuere Arbeiten aus den Jahren 1956 - 1963 ergäben einen zunehmend geringeren Anteil von (35 % bis 14 %).

Diese Zahlen entsprächen in etwa den Ergebnissen mehrerer Serien aus den Jahren 1954 - 1963 von verstorbenen neurochirurgischen Patienten, bei denen der Anteil singulärer Metastasen zwischen 26 und 36 % ausmachte (63).

In neurochirurgischen Kliniken liegt der Anteil selektionsbedingt höher. Die Autoren fassen Ergebnisse aus den Jahren 1948 - 1970 zusammen, die den Anteil singulärer Metastasen zwischen 56,4 und 81,7 % schätzen. Sie stellen auch fest, daß Hypernephroide Karzinome und Mammakarzinome weniger häufig multipel metastasieren als zum Beispiel Bronchial-Karzinome (63).

Bildgebende Verfahren

Durch die extrem rasche Mustererkennung des menschlichen Beobachters und den immens hohen Informationsgehalt eines Bildes, das im Volksmund mehr als 100 000 Worte gilt, sind mittlererweile bildgebende Verfahren, besonders die Computer-Tomographie, nicht mehr wegzudenken aus der neuroradiologischen Diagnostik.

Jedes dieser Systeme muß Minimalforderungen erfüllen hinsichtlich räumlicher Auflösung, Kontrastauflösung, Meßwerterfassungszeit und biologischer Ungefährlichkeit.

Der große Erfolg der Röntgen-Computertomographie beruht auf der Fähigkeit dieses Systems, auch Weichteilgewebe verschiedener Zusammensetzung voneinander zu unterscheiden und darstellen zu können. Ein ganz neues bildgebendes System, das zur Zeit weltweit großes Interesse findet und das sich gerade durch sehr hohe Kontraste bei Weichteilgewebe auszeichnet, ist die Kernspintomographie (57).

Craniale Computertomographie

Physik der Computertomographie

Spätestens seit der Verleihung des NOBEL-Preises im Jahre 1979 an Allan McLeod CORMACK und Godfrey Newbold HOUNSFIELD sieben Jahre nach Einführung ihrer Computertomographie, ist die Tragweite dieses neuen Verfahrens für die Neurologie und Neurochirurgie weltweit honoriert worden.

HOUNSFIELD beschreibt in seiner Patentschrift das Prinzip der Computertomographie wie folgt:

"Ein eng eingebündelter Röntgenstrahl tastet eine transversale Körperscheibe des Patienten in tangentialer Richtung ab, und das Strahlenintensitätsprofil hinter der Scheibe wird von einem Detektor registriert (Abb.5). Wird diese lineare Abtastung aus zahlreichen Winkeln wiederholt, so kann die räumliche Verteilung der Absorptionswerte in der Objektscheibe berechnet und als Bild dargestellt werden. Wegen der aufwendigen mathematischen Operationen gelingt dies nur mit der modernen Computertechnik" (39).

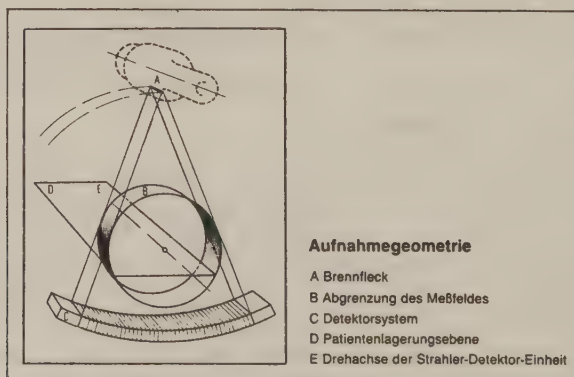


Abb.5 Aufnahmegeometrie(mit freundlicher Genehmigung der Fa.Siemens)

1) Durchdringt ein Röntgenstrahl mit der Eintrittsintensität I_0 n hintereinanderliegende Objektelemente (Voxels), so gilt nach dem Absorptionsgesetz, daß die Summe der Absorptionskoeffizienten gleich dem natürlichen Logarithmus von Eintrittsintensität zu Austrittsintensität ist.

$$\ln \frac{I_0}{I} = \sum_{i=1}^n \mu_i \quad (1)$$

Wird die Schicht von mehr als $n \times n$ Richtungen durchstrahlt, resultiert ein lösbares Gleichungssystem für die $n \times n$ unbekannten Absorptionskoeffizienten.

In der Praxis wird diese numerische Lösung durch das sogenannte Faltungsintegral als Rekonstruktionsalgorithmus approximiert.

2) Aus den gleichgroßen Volumenelementen (Voxels) werden die gemittelten Schwächungswerte zu sog. Pixels verrechnet, den digitalisierten Bildelementen.

Diese werden in HOUNSFIELD-Einheiten (HE) geeicht, wobei gilt:

$$HE = \frac{\mu_G - \mu_W}{\mu_W} * 1000 \quad (2)$$

μ_G = lin. Absorptionskoeffizient des gemessenen Gewebes

μ_W = " " von Wasser.

Dadurch wird erreicht, daß Luft einen Absorptionswert von minus 1000 HE, Wasser von 0 HE und Knochen einen solchen von plus 1000 HE hat (Abb. 6).

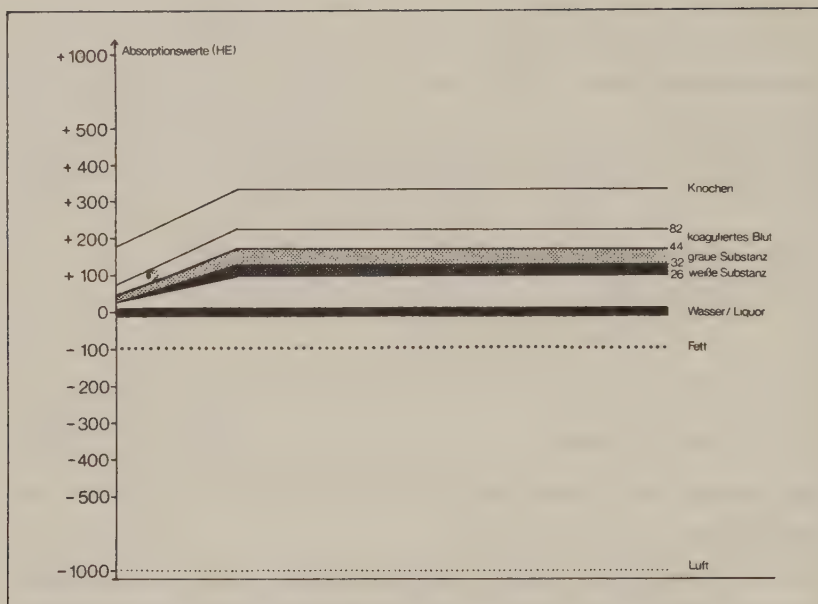


Abb. 6 Dichtewerte einzelner Gewebsstrukturen in HOUNSFIELD-Einheiten

Das Ergebnis ist eine Serie von aufeinanderfolgenden, zur Orbitomeatallinie parallelen, in der Regel 4 - 10 mm messenden Schichten.

Bedeutung in der Hirntumordiagnostik

Eine der ersten Fragen, die die Pioniere der CT-Anwendung stellten, war der Vergleich mit den bisher zur Verfügung stehenden Verfahren.

Die Scanner der ersten Generation, die durchweg Matrizen der Größe 80x80 verwendeten, lagen in ihrem Auflösungsvermögen keineswegs besser als die Hirnszintigraphie (14), Angiographie oder Pneumencephalographie (25). Mit zunehmender Erfahrung bei der Beurteilung der Scans, sowie durch technische Verbesserungen der Scanner der zweiten und dritten Generation nahm

die Fehlerhäufigkeit im Sinne von "false negatives" ab auf 4,6% (54), 3,5% (3, 72) und weniger als 2%, jedoch mit Verwendung von jodiertem Kontrastmitteln (45). Diese technischen Weiterentwicklungen gingen mit dem Rückgang der herkömmlichen Verfahren einher (61). Dieser Rückgang wurde am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York für die Angiographie auf -32%, Röntgenübersichten des Schädels bis zu -68%, und für die statische Hirnszintigraphie auf -74% beziffert (13). Heute sei die Computertomographie allen anderen radiologischen Methoden überlegen, um intracerebrale Metastasen festzustellen. Die anfänglich verbreitete Euphorie, man könne mit Hilfe des CT eine (quasi-histologische) Artdiagnose stellen, fand schnell ein Ende (35, 84, 85, 86). Jedoch gelingt die Erkennung von Metastasen als solche in 19 von 20 Untersuchungen (31).

A n t e i l (%)

Autor	Jahr	n	hyperdens	isodens	hypodens	gemischt
ELKE	1976	61	34	25	41	-
LANGE	1977	70	26	12	27	35
WENDE	1977	159	30	20	21	29
CLAVERIA	1978	62	62	-	28	(10)
GREITZ	1978	7	-	-	57	43
KAZNER	1978	260	31	18	24	27
WEISBERG	1979	190	43	-	53	(4)
LANKSCH	1981	575	17	17	34	32

Tab. 7 Anteil verschiedener Dichtewerte bei Hirnmetastasen

Geblichen sind stochastische Zuordnungsversuche von Dichtewerten oder Klassen von Dichtewerten zu Tumorhistologien. Je nach Zelldichte, Vaskularisation, nekrotischem Zerfall und Verkalkungen stellen sich die als Metastasen interpretierte Areale als hypodens, isodens oder hyperdens dar. Tabelle 7 zeigt die Anteile, die in der Literatur zu finden sind. Aus den Dichtewerten für histologisch bestätigte Metastasen kristallisiert sich heraus, daß Bronchuskarzinome und Hypernephrome alle Dichtewerte annehmen können, Mammakarzinome überwiegend hyper- oder isodens sind. Lediglich die sehr seltenen Metastasen von Colonkarzinomen und Osteosarkomen imponieren überwiegend hyperdens. (8, 9, 13, 35, 72, 86).

Verwendung jodiniertes Kontrastmittel

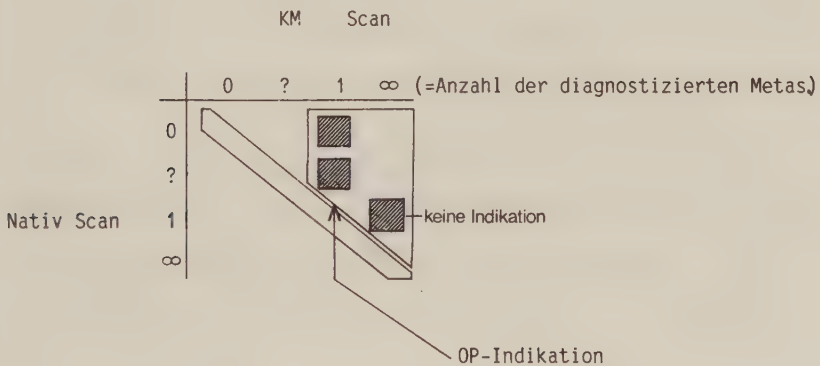
Schon zu Beginn der Einführung der neuen Methode ist versucht worden, die diagnostische Qualität durch Verwendung jodiniertes Kontrastmittel (KM) zu verbessern. Aufgabe der Verwendung findenden aktiven positiven Kontrastmittel ist die Vergrößerung der Dichteunterschiede zwischen dem darzustellenden Organ und dem umliegenden Gewebe (22).

Über den Anteil der sich anfärbenden Metastasen besteht in der Literatur weitgehend Übereinstimmung: Er liegt bei 26 von 29 histologisch gesicherten Metastasen KM-Anfärbung, also bei einem Anteil von 89,6% (47), bei 222 von 242 größtenteils histologisch aufgearbeiteten Hirnmetastasen, entsprechend 92% (45) und in einer Multi-Center-Studie aus Berlin, Mainz und München von 92,3% bei n=142 KM-Scans (89). berichtet über dieselbe Studie zu einem fortgeschrittenem Zeitpunkt bei n = 540 Metastasen von 94,4 % Anfärbungen (50). Topographisch differenzierter wird KM-Anfärbung

in 92 % aller untersuchten supratentoriellen und 89% aller infratentoriellen Metastasen bei N=115 Patienten mit Hirnmetastasen gefunden (13). Vielleicht für die Differentialdiagnose verwendbar ist der Befund, daß sich lediglich 27% aller Melanommetastasen positiv nach KM-Applikation darstellen (13). Der Anteil aller Hirntumore, die sich anfärben, liegt zwischen 76% (58), 83,3% (45), und 84,4 % (50) somit deutlich geringer als bei Metastasen.

Im folgenden soll aus der Literatur die Frage geklärt werden, ob durch die Verwendung von Kontrastmittel ein Informationszugewinn besteht.

Bei der Darstellung der Daten in Matrixform



bedeuten die schraffierten Felder qualitative diagnostische Verbesserungen.

Therapeutische Konsequenzen im Sinne einer neu eintretenden OP-Indikation bzw. einer nicht fortbestehenden OP-Indikation, die nur für singuläre Hirnmetastasen besteht (30,70), ergeben sich für die mit dem Pfeil gekennzeichneten Felder.

Bewertung des Nutzens

Eine Auswertung der überwiegend unvollständigen Versuchspläne in der Literatur stellt Tab. 8 dar.

Als erste Annäherung einer Beschreibung des diagnostischen Gewinns werden die Fälle, in denen ein Informationsgewinn nach Verabreichung von Kontrastmittel besteht, also die schraffierten Felder in vorstehender Skizze, in Beziehung gesetzt zur Stichprobengröße n .

Die größte Stichprobe findet sich mit $n=575$ Metastasen (50), wo sich nach KM-Verwendung ein diagnostischer Gewinn von nur 2,1% findet, der ähnlich niedrig liegt wie (72) mit nur 1,8%. Es fällt auf, daß frühere Arbeiten von (84) bei vergleichbarer Stichprobengröße von $n=159$ 5,0% diagnostischen Gewinn errechnen. Aus Vorergebnissen aus der gleichen Studie (45) wie (50) errechnet sich ein solcher Gewinn von 5,8%. Noch frühere Arbeiten (47) wiesen Gewinne in Höhe von 20,7%, allerdings bei relativ kleinen Stichprobengrößen aus.

Somit drängt sich der Eindruck auf, daß mit zunehmender Vollkommenheit der Technologie durch Weiterentwicklung der CT - Geräte, und wahrscheinlich auch mit zunehmender Erfahrung und Routine beim Befunden der Vorteil durch KM-Verwendung bis auf einen Grenzwert von ca. 2% zusammenschrumpft.

Diagn.Gewinn (%)

DAVIS(1979)

	0	?	1	∞
0			1	
?				
1			4	

n=11 Metas.

45,5%

KAZNER(1978)

	0	?	1	∞
0			15	
?				
1				

n=260 Metas.

5,8%

KRAMER(1975)

	0	?	1	∞
0			3	
?				
1			3	

n=29 Metas.

20,7%

MOSELEY(1977)

	0	?	1	∞
0				
?				
1			3	

n=248 maligne HirnTU

1,2%

(Fortsetzung)

POTTS(1980)

	0	?	1	∞
0	(8)		4	
?				
1				

n= 225 Metas.

1.8%

SQUIRE(1978)

	0	?	1	∞
0			3	1
?			1	1
1				1

n=??

nicht errechenbar

STEINHOFF(1978)

	0	?	1	∞
0			8	
?				
1				

n=159 Metas.

5,0%

WEISBERG(1979)

	0	?	1	∞
0			9	
?				
1				52

n=190 Metas.

32,1%

(Fortsetzung)

	0	?	1	∞
0	(5)		12	
?				
1				

LANKSCH(1981)

n=575 Metas. 2,1%

Tab. 8 Diagnostische Verbesserung durch Kontrastmittelverwendung.

Abseits dieser "harten Daten" scheint es bis zum heutigen Tag, wie KRAMER 1975 feststellte, noch bedenkliche Meinungsunterschiede hinsichtlich der Philosophie über Notwendigkeit und Indikation für Kontrastmittel zu geben.

Die Spannweite reicht von

(I) gänzlicher Ablehnung von KM

über die Strategie,

(II) zuerst einen Nativscan zu beurteilen und bei
einem definitiven Befund auf einen KM-Scan
zu verzichten (58).

zur Vorgehensweise, wie sie beispielsweise an der Göttinger Universitäts-
klinik zu finden ist,

(III) nur einen KM-Scan auszuführen,

bis hin zur

(IV) apodiktischen Anordnung Nativ-Scan --- KM-Scan
(8, 40, 47, 50, 54, 83)

Andere Autoren (51) halten Vorgehensweise I geeignet für Tumorpatienten mit bekannter Allergieanamnese und/oder bei eingeschränkter Nierenfunktion. III sei als Suchmethode bei unspezifischen Kopfschmerzen, sowie bei Verdacht auf primären oder sekundären Hirntumor geeignet. Die vollständige Sequenz IV beschränke sich auf Tumore des Hirnstamms und Cerebellums infra- und supraselläre Prozesse, sowie Kleinhirnbrückenwinkeltumore. Sie ermögliche ferner eine zuverlässigere Differentialdiagnose zu Infarkten, Entzündungen, Aneurysmen und Angiomen. Eine Positivliste für Vorgehen IV, die zusätzlich zu den in (51) aufgeführten Punkten die Indikation "Verdacht auf Tumor aus Anamnese, Klinik und unspezifischer Vordiagnostik" enthält, liefert (49). Gegen die alleinige Ausführung eines KM-Scans III spricht (58), daß eine große Anzahl von Patienten ohne weiteren Nutzen einer unangenehmen und gelegentlich gefährlichen Prozedur ausgesetzt würden. Für die Verwendung von KM wird als Argument ausgeführt (14, 88), daß sich kleinere Metastasen häufig erst nach KM darstellten, bzw. daß durch KM weitere Metastasen entdeckt werden könnten, die sich im Nativ-Scan nicht darstellen (9,86). Der Einwand, daß ein alleiniger KM-Scan III eine hypodense Läsion verschleierte (58, 86), sei allerdings nur theoretisch, da dies in den Untersuchungen der Autoren nicht auftrat. Ein weiteres Argument gegen einen alleinigen KM-Scan liegt im Übersehen von metastatischen Einblutungen durch KM (77). Nach KM-Applikation stellen (18, 40, 72) eine definitivere Befundbarkeit der Computertomographien fest.

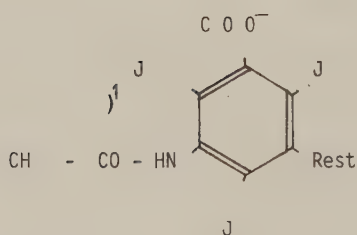
Somit wäre es wünschenswert, statt einer rigiden Vorschrift eine detaillierte Nutzenanalyse für jede klinische Situation zu besitzen, in die sehr sorgfältig alle bekannten Risiken mit in die Kostenseite Eingang

finden (74). Bis dahin müsse klinische Erfahrung und "common sense" den Weg weisen (27). Gedanken zur Erstellung einer solchen Analyse sind eine Zielsetzung dieser Arbeit.

Bewertung der Kosten

Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die wichtigsten Kenngrößen der derzeit gebräuchlichen Kontrastmittel. Man kann daraus entnehmen, daß die KM der ersten Generation ausschließlich voll substituierte trijodierte Benzoessäurederivate, damit einander strukturell und pharmakologisch sehr ähnliche Präparate sind. "Die verschiedenen Kontrastmittel unterscheiden sich voneinander durch die Gruppe in der 5-Position und/oder durch das Kation, Natrium, Methylglucamin oder Kalzium. Die Osmolarität der Verbindungen ist ungefähr dreimal so groß wie diejenige von Plasma" (23).

Freiname	Handelsnahme	Dosierung	Konzentration	ges. Jod	Rest	Kosten/Scan
ionische	Meglumin-amidotrizoat Urografin ^R	1-2 ml/kg KG	0,300 gJ/ml	23-46 g	NH-CO-CH ₃	57,-- DM/100 ml
"	-iotalamat Conray 60 ^R	1 ml/kg KG	0,282 gJ/ml	21 g	CO-NH-CH ₃	55,16 DM/100 ml
"	-ioxitalamat Telebrix 30(45) ^R	100 ml	0,300	30 g	CO-NH-(CH ₂) ₂ -OH	56,32 DM/100 ml
"	-ioglicinat Rayvist 300 ^R	1-2 ml/kg KG	0,320			177,66 DM/100 ml
"	-ioxaglinat Hexabrix ^R		0,200			151,36 DM/100 ml
nicht-ionische	Iopamidol ^R	Solutrast 200	0,300	18-39 g		199,90 DM/100 ml
	Iohexol ^R	Omnipaque 300	1-2 ml/kg KG			



Tab. 9 Aufstellung der für die zerebrale Computertomographie gebräuchlichen Kontrastmittel.

Für den ersten Applikationsparameter, die Dosierung, ergeben sich entsprechend der wiss.Herstellerprospekte Gesamtojodmengen von 18-46 g Jod. Eine Dosierung an der oberen Grenze ergäbe keine höheren Wahrscheinlichkeiten für KM-Zwischenfälle (47). Durch eine sog. "Expanded High Iodine Dose" bis zu 82 g Jod und würde ebenfalls keine Zunahme von Kontrastmittelzwischenfällen erfolgen (12) Bei Auswertung von n=3483 Kontrastmittel-Computertomographien fand (50) ein erhöhtes Risiko gegenüber keinem Vorteil bei einer höheren Dosis als 22,5 g Jod.

Der zweite Applikationsparameter ist die Art der Verabreichung. Das Kontrastmittel wird überwiegend als ungezielter Bolus über 2-5 Minuten verabreicht. Lediglich wenn über einen größeren Zeitraum ein konstanter KM-Spiegel aufrecht erhalten werden soll, wird die erste Hälfte der Gesamtdosis als Bolus verabreicht und die zweite Hälfte als anschließende Kurzinfusion (47, 78).

Der dritte Applikationsparameter ist der optimale Zeitpunkt für die Durchführung des Scans nach KM Gabe. In (23) und (64) wird in Übereinstimmung mit den Angaben des wiss. Prospektes der Firma Schering für gefäßreiche Tumoren eine Anreicherungszeit von 5-10 Min. empfohlen. Bei einer anstehenden Differentialdiagnose zu einem gefäßpathologischen Prozeß sollte noch während der KM-Gabe oder direkt im Anschluß daran mit der Untersuchung begonnen werden. Dies sei in erster Linie auf die Kinetik des KM-Extravasats zurückzuführen (24).

Die letzte Generation von KM, die sog. nicht-ionischen, also nicht dissoziierten Substanzen, seien mit weniger unerwünschten Wirkungen behaftet. Tabelle 10 zeigt eine deutliche Abnahme der Zahl der Kontraindikationen bei den neuen Kontrastmitteln. Besonders bemerkenswert erscheint, daß eine anamnestisch bekannte Allergie gegen jodhaltige

Kontrastmittel keine absolute Kontraindikation mehr darstellt - ebenso wenig wie eine dekompensierte Herzinsuffizienz mit oder ohne Lungenödem (wiss.Herstellerprospekte). Allen jodierten Kontrastmitteln ist weiter gemein, daß sie mit der Schilddrüsendiagnostik (i.e.Radio-Jod-Test) für 2 - 6 Wochen interferieren (78).

	Conray ^R 60	Telebrix ^R 30	Hexabrix ^R	Solutrast ^R 200	Angiografin ^R	Rayvist ^R 300	Omnipaque ^R 300
manifeste Hyperthyreose	+	+	+	+	+	+	+
Allergie gegen jodh.Kontrastmittel	+	+	+	+	+	+	0
dekompensierte Herzinsuff./Lungenödem	+	+	+	+	+	+	0
Leber-/Nierenschaden	+	+	+	+	+	0	0
Plasmozytom	+	+	+	+	0	0	0
Gravidität	0	0	0		0	0	+
Tetanie		+	+	+			
Zerebralsklerose					0	0	0
Emphysem				0	0	0	0
Diabet.mell.					0	0	0

Tab. 10 :Kontraindikationen für die am häufigsten verwendeten jodierten Kontrastmittel (+ Kontraindikation, 0 Vorsicht).

Zur Abschätzung der Häufigkeit unerwünschter Wirkungen von KM liegt uns ein immens großes Datenmaterial in Form von Millionen protokollierter Ausscheidungsurogramme vor. Tab. 11 gliedert die publizierten Häufigkeiten von KM-Zwischenfällen in drei Schweregrade: leichte, mittelschwere, und letale. Von Testdosen, welche die Hersteller in Form von Ampullen ihren Präparaten beifügten, ist aufgrund der anaphylaktoiden Reaktionsmöglichkeit wieder Abstand genommen worden (21,82). Weiter fällt in dieser Aufstellung auf, daß wahrscheinlich durch die Verbesserung der Pharmakologie der Kontrastmittel die Zahl der leichten und mittelschweren KM-Zwischenfälle sich drastisch reduziert hat, während die Zahl der letalen Komplikationen des "Schallgrenze" von ca. 2,5/100 000 nicht unterschreitet.

A U T O R	n	leichte	mittelschwere	letale
K o m p l i k a t i o n e n / 100 000				
		Hitzegefühl Übelkeit lok.Urtikaria	generalis. Urtikaria Glottisödem Bronchospasmus. Bewußtlosigkeit	Lungen- ödem anaph. Schock
GRREENBERG(1979)	?	5000/100 000 =5%		2-3/100 000
KRAMER (1975)	450		450/100 000	2
EVANS (1970)	3697		80	
FISHER (1972)	3.5 Mio.		40	2
PRATT (1967)	2600	2000		
SHEHADI (1975)	81278	1800	20	7
FORTH (1980)	?	50	7	2,5
DECK (1980)	?			5-10

Tab. 11 : Häufigkeiten von Kontrastmittelzwischenfällen, aufgegliedert nach Schweregraden

Das ist in guter Übereinstimmung mit Tab.10, aus der ersichtlich ist, daß sich mit fortschreitender Weiterentwicklung die Kontraindikationen weiter reduzieren. Die nicht-ionischen Pharmaka der letzten Generation (Iohexol) können mit aller Vorsicht sogar bei anamnestic bekannter Allergie gegen jodhaltige Kontrastmittel verabreicht werden. Als Prädiktor für eine allergische KM-Reaktion findet sich (82) mit abnehmender Validität : bekannte Allergie gegen Meeresfrüchte, Milch, Astma bronchiale, Heuschnupfen und Penicillinallergie. Hinsichtlich des Lebensalter findet derselbe Autor die höchste Inzidenz bei den 20-40-jährigen Patienten, jedoch keinen geschlechtsspezifischen signifikanten Unterschied. Eine Prämedikation, z. B. mit Glucocorticoiden (10) habe keinen Effekt auf die Häufigkeit von Zwischenfällen. Man fand allerdings (82), daß bei zügiger Applikation des KM in weniger als zwei Minuten die Häufigkeit geringer ist als bei einer solchen über bis zu zehn Minuten.

Der Effekt der Energiedosen der zur Computertomographie verwendeten Röntgenstrahlung sei ein so bedeutsamer Kostenfaktor in Kosten-Nutzen Analysen, daß er nicht übersehen werden darf (90). Bevor auf Details eingegangen wird, seien die hierfür notwendigen abgeleiteten physikalischen Größen kurz dargestellt:

- 1) Ionendosis I, bisherige Maßeinheit $\overset{-4}{\text{Röntgen}}$: $\overset{-1}{1 \text{ R}} = 2,38 \cdot 10^{-4} \text{ C kg}^{-1}$.

Sie ist ein Meßmodell oder -konstrukt für indirekte Bestimmung der eigentlich interessierenden

- 2) Energiedosis D, bisher. Maßeinheit $\overset{-1}{\text{Rad}}$: $1 \text{ rad} = 0,01 \text{ J kg}^{-1}$,

einem Maß für die Stärke der Wechselwirkung zwischen Strahlung und Materie.

3) Äquivalenzdosis $D = q \cdot D_{\text{bish. Maßeinheit}} \cdot \text{rem}(q: \text{dim. loser Faktor})$

Für Röntgenstrahlung ist $q = 1$. Die Äquivalentdosis findet ausschließlich im Strahlenschutz Anwendung und erlaubt es, die unterschiedliche biologische Wertigkeit diverser Strahlenarten zu berücksichtigen.

Um eine aus dem craniellen CT resultierende Strahlenbelastung richtig und rational gewichten zu können, ist es notwendig, sich die durchschnittliche jährliche Ganzkörperäquivalenzdosis vor Augen zu führen. Sie beziffert sich, teilweise nach Ermittlungen des Bundesgesundheitsamtes, für das Jahr 1973 mit 174 mrem/a, wobei 120 mrem auf natürliche Strahlung, 50 mrem auf Röntgendiagnostik, 3 mrem auf technische und wissenschaftliche Strahlenanwendung (incl. Kernenergie) und weniger als 1 mrem auf Nuklearmedizin und Strahlentherapie entfallen (53). Dabei kann der Anteil der natürlichen Strahlung je nach Geologie (Rheinschiefer, Erzgebirge) noch wesentlich größer werden. (182 mrem/a bei 28). Bei starken Rauchern kann diese Dosis durch radioaktives Polonium um mehrere rad/a vergrößert werden (79).

Für die korrekte Einschätzung von Strahleneffekten ist es ferner von Bedeutung, zwischen sog. nicht-stochastischen Wirkungen, die eine Grenzwelle von einigen Hundert rem aufzuweisen scheinen, und stochastischen Wirkungen zu unterscheiden, für die "low-dose effects" von Bedeutung sind. Neben der Gonadendosis ist beim cranialen CT besonders die nicht-stochastische Dosisbelastung des Auges von Wichtigkeit. Wir wissen aus der Strahlentherapie, daß "nach Strahlendosen über 1000 rad sich im Verlauf einiger Monate und Jahre vom hinteren Linsenpol ausgehend eine Strahlenkatarakt ausbilden...kann" (53). Die Hautdosis ist vernachlässigbar (42). Die Behauptung (13), daß die Computertomographie relativ unge-

fährlich sei im Vergleich mit cerebraler Angiographie, erfordert kritische Betrachtung.

Aus Tabelle 12 ist ersichtlich, daß die über beiden Orbitae gemittelten Dosen von ca. 1 rad nicht mehr als unbedenklich angesehen werden können.

D o s i s			
	Oberfläche	Knochenmark	Gonaden Orbitae (mrad)
bds.Carotisangiographie			10000
cranielle Computertomogr.			0,1 -30 1000
Schädel nativ			1000
^{99m} Tc -Szintigraphie			60/10 mCi
Nierenangiographie	30 000	1 000	3 000
Herzkatheter	16 000	700	400
Thorax	140	24	1(-6)

Tab. 12 : Übersicht über Ortsdosen bei verschiedenen Röntgenuntersuchungen.

Es wurde mit Hilfe der Thermolumineszenzdosimetrie das am EMI-Scanner konstruktiv bedingte Gefälle vom rechten lateralen Orbitalrand mit 0,65 R hin zu 0,20 R am linken lateralen Orbitalrand ermittelt(60).

Damit haben wir die Größenordnung des Kostenfaktors "Strahlung" bestimmt, der in den Entscheidungsprozeß, ob eine CT-Untersuchung durchgeführt werden soll oder nicht, explizit oder unbewußt berücksichtigt wird.

Kernspintomographie (NMR)

Grundlage hierfür ist die seit 1946 bekannte Methode der Kernspinresonanz, die 1973 von LAUTERBUR zu einem bildgebenden Verfahren ausgebaut wurde. Nach den bisherigen Erkenntnissen handelt es sich dabei höchstwahrscheinlich um ein risikoloses Diagnoseverfahren.

Alle Atome mit ungeradzahligem Kernteilchen, insbesondere die am häufigsten vorkommenden Protonen (=Wasserstoffkerne) stellen nach elektromagnetischer Aktivierung selbst meßbare Energiequellen dar. Eine Bildgebung von anderen biologisch wichtigen Atomkernen wie P^{2+} , Na^{+} , K^{+} ist aufgrund der relativ geringen Konzentration bisher noch nicht gelungen.

Physik der Kernspintomographie

Wird ein starkes, homogenes Magnetfeld an den zu untersuchenden Körper angelegt, richten sich die isotrop im Raum verteilten Kerne, die magnetische Dipole darstellen, aus. Durch Einstrahlung eines hochfrequenten elektromagnetischen Impulses kommt es zur Auslenkung aus der Vorzugsrichtung, welche nach Beendigung des Impulses aufgrund des Kernspins jedoch nicht sofort wieder erreicht wird. Durch das Ausweichen der Achsen der Kernspins und der gleichgerichteten magnetischen Momente der Atomkerne wird in einer Meßspule ein Signal induziert, dessen Höhe der Anzahl der präzedierenden Atomkerne proportional ist. Die Zeit bis zur Rückpräzession in die Vorzugsrichtung wird Relaxationszeit genannt, deren große Variation (ms in festen Stoffen bis zu mehreren s in Wasser) zu dem großen Kontrastumfang der Methode führt.

Wird das statische Magnetfeld durch die Überlagerung mit Feldgradienten räumlich variiert (in der Praxis durch 128 und mehr Einzelmessungen),

sind für die rechnerische Bildrekonstruktion dieselben Voraussetzungen gegeben wie für die Verteilung der Röntgenstrahlenschwächungskoeffizienten bei der Computertomographie (57).

Derzeitige klinische Bedeutung

Das NMR befindet sich derzeit noch in der Phase der klinischen Erprobung. Erste vergleichende Untersuchungen zeigen, daß occulte Entmarkungsherde einer multiplen Sklerose und computertomographisch jahrelang "stumme" Tumoren, insbesondere Astrocytome von niedrigem Malignitätsgrad, sich damit besser darstellen, die Differenzierung zwischen Tumor und Ödem computertomographisch jedoch besser gelingt (80).

Da noch nicht genügend Erfahrung vorliegt, ist auch eine Artdiagnose von intrakranieller Prozessen derzeit computertomographisch noch wesentlich differenzierter möglich. Somit ist die Computertomographie nach wie vor die wichtigste und aussagekräftigste Untersuchungstechnik intracerebraler tumoröser Prozesse.

MATERIAL UND METHODIK

Zur Auswertung kamen n=87 Patienten mit nachgewiesenen Hirnmetastasen aus der Neuroradiologischen Abteilung der Universitätsklinik Göttingen von 8/78 bis 5/83.

Bei 31 Patienten ist während der gleichen Untersuchung oder innerhalb von maximal sechs Wochen die Sequenz Nativ-/Kontrastmitteluntersuchung erfolgt, bei insgesamt 67 Patienten wurde eine Kontrastmitteluntersuchung durchgeführt.

Zur Beschreibung der Altersverteilungen wurde geprüft, ob eine Normalverteilung angenommen werden kann. Da dies der Fall ist, ist eine Berechnung der Verteilungsparameter $\bar{x}$ und s^2 , also Mittelwert und Streuung, sinnvoll und zulässig.

Obwohl die Verteilungen durch die (theoretische) Normalverteilung beschrieben werden können, gaben wir für die statistische Testung, ob z.B. Altersunterschiede zwischen den Gruppen bestehen, dem nicht-parametrischen, also verteilungsfreien Wilcoxon Rangsummen-Test (auch U-Test) aufgrund der kleinen Gruppenumfänge von 5, 11, 13 bzw. 17 den Vorzug.

Die Verteilung auf die Geschlechter erfolgte nur deskriptiv, wobei die Auftretenswahrscheinlichkeiten gemäß Maximum-Likelihood (ML) durch die rel.Häufigkeiten geschätzt wurden.

Zur Feststellung einer evtl. Lateralität, also der Bevorzugung einer Seite, wurde sowohl ein χ^2 - Vierfeldertest durchgeführt, als auch die Signifikanzschranken einer Binomialverteilung unter der Nullhypothese bestimmt, daß $P_{\text{links}} = P_{\text{rechts}} = 0,5$ sei.

Ein χ^2 -Kontingenztest wurde zur Feststellung benutzt, ob die Ausprägung des perifokalen Ödems in Zusammenhang steht mit dem zugrundeliegenden Primärtumor.

Hinsichtlich der Anzahl der Hirnmetastasen (singulär-multipel) wird einmal geprüft, ob das Vorhandensein weiterer (Körper-) Metastasen die Anzahl der Hirnmetastasen ansteigen läßt, zum anderen, ob es Unterschiede gibt zwischen den einzelnen Primärtumoren. Für beides benutzen wir den χ^2 Kontingenztest.

Schätzung des Volumens einer Hirnmetastase

Unter der Annahme einer kugelförmigen Gestalt der Metastasen kann geometrisch und algebraisch durch Ausmessung zweier im Schicht-Abstand von 10 mm gefundener Radien r_2 und r_3 der Kugelradius r_1 und damit das Volumen durch die bekannte Gleichung

$$\text{Volumen Kugel} = \frac{4 \cdot \pi}{3} \cdot r_1^3 \quad (3)$$

bestimmt werden.

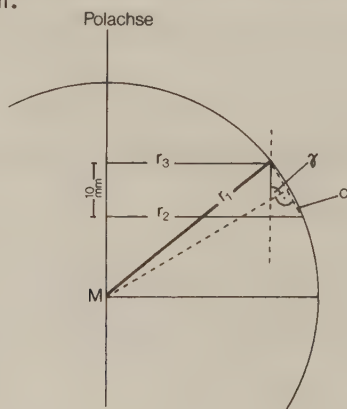


Abb.7 Bestimmung des Kugelradius geometrisch bzw.algebraisch

Rechnerisch (trigonometrisch) ergibt sich für den Term r^3 in Gleichung (3) folgende Beziehung

$$\left[\frac{c^2}{4} + \left(\frac{c}{2} \frac{1}{\tan \gamma} + \frac{r_3}{\sin \gamma} \right)^2 \right]^{\frac{3}{2}}$$

Da jedoch sowohl nach Auswertung unserer Meßdaten "Maximaler Durchmesser" und "Schichtanzahl, in denen die Metastase sichtbar ist", als auch nach neuroradiologischem Aspekt eher von einem Ellipsoid ausgegangen werden muß, verwendeten wir die modifizierte Gleichung (4).

$$\text{Volumen}_{\text{Ellipsoid}} = \frac{4 \cdot \pi}{3} \cdot \left(\frac{\text{max. Durchmesser}}{2} \right)^2 \cdot \left(\frac{\text{Anz. Schichten}}{2} \right)$$

Kernstück dieser Arbeit ist die Evaluation des Informationszugewinnes durch die Verwendung jodhaltiger Kontrastmittel einerseits und das Entstehen therapeutischer Konsequenzen dadurch andererseits.

Einfachster heuristischer semi-quantitativer Ansatz ist der Vergleich beider Verteilungsfunktionen der Anzahl der Hirnmetastasen für Nativ- und Kontrastmitteluntersuchungen, wobei als Informationszugewinn der in Abb.8 schraffierte Integralanteil verstanden wird.

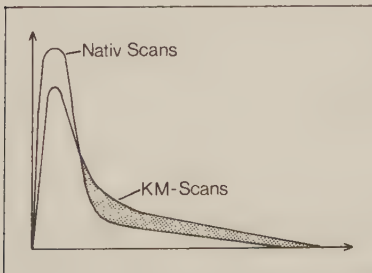


Abb. 8 Semi-quantitative Abschätzung des Informationsgewinnes.

Zur quantitativen Auswertung werden die Daten in einer Matrix angeordnet.

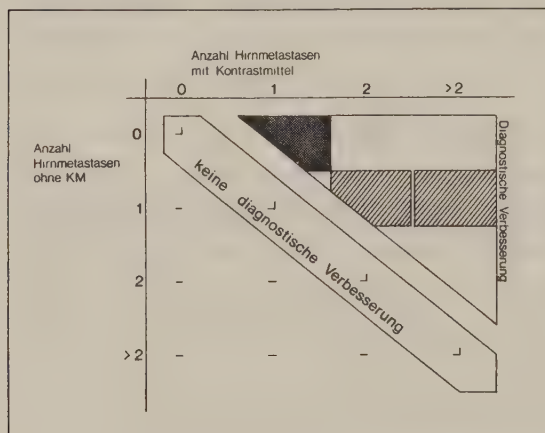


Abb. 9 Auswertungsschema der eigenen Untersuchung

Eine therapeutische Konsequenz ergibt sich im Sinne einer neu entstehenden Operationsindikation für das Matrixfeld mit Rasterung, bzw. einer wegfallenden Operationsindikation für die schraffierten Felder.

ERGEBNISSE

Beschreibung der Rohdaten

Mit Hilfe des Vorzeichentestes (Sign Test) wird geprüft, ob die empirischen Verteilungen symmetrisch sind :bei $\alpha = 0,05$ liegt $\bar{x}$ innerhalb der verteilungsfreien Vertrauensgrenzen für den Median. Ein weiterer Hinweis ist das Zusammenfallen von Median und $\bar{x}$.

Altersverteilung

In Tab. 13 sind die Ergebnisse nach den zugrundeliegenden Primärtumoren aufgegliedert und parametrisch beschrieben.

T U M O R	weibl. rel. %	männl. rel. %	gesamt	rel. %	Median (Jahre)	Sign-Test	x	s
Bronchus CA	8	33(60,0%)	41	47,1	57	n.s.	56,8	10,7
Mamma CA	13(40,6%)		13	14,9	49	n.s	48,1	11,4
Mal.Melanom	5	6	11	12,6	45	n.s	44,1	17,5
Intest. CA	3	2	5	5,8				
Hypernephroide CA	1	3	4	4,6	56,5		(55,8	3,9)
Prostata CA	/	4	4	3,5				
Seminome:Hoden CA	/			4,6				
Sarkome	0	3	3	6,9	65,5		(63,0	5,5)
Unbek.Primär TU	2	4	6					
	32 (p = .37)	55 (p = .63)	87	100,0				

Tab. 13 Häufigkeiten und Altersverteilungen der Primärtumoren
Abbildung 10 zeigt dies graphisch.

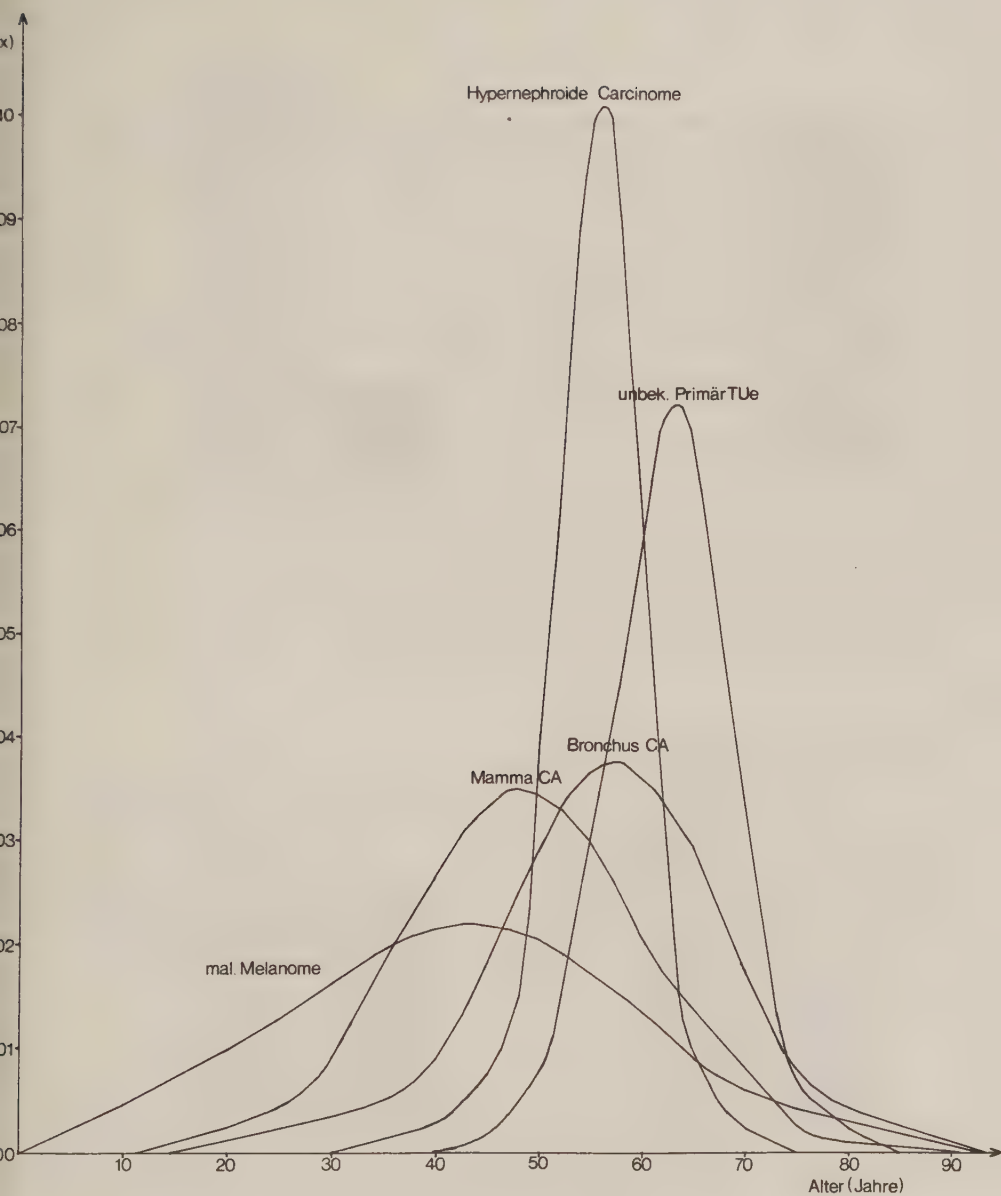


Abb. 10 Wahrscheinlichkeitsdichte der Normalverteilungen der fünf häufigsten Arten von Hirnmetastasen

Somit liegt das höchste Durchschnittsalter bei den unbekannten Primärtumoren bei 63 a und beim Bronchuskarzinom um 57 a. Die größte Streuung weisen die malignen Melanome auf, am homogensten hinsichtlich der Altersverteilung sind die hypernephroiden Karzinome.

Der WILCOXON Rangsummentestes, dem aufgrund der kleinen Stichproben vor parametrischen Verfahren der Vorzug gegeben werden mußte, erbrachte zwischen den Altersverteilungen des Bronchuskarzinoms und des Mammakarzinoms einen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$ signifikanten Unterschied zu Gunsten der Bronchuskarzinome ¹), während das durchschnittliche Alter der Patienten mit Melanommetastasen sogar mit $\alpha = 0,01$ ² unter dem der Bronchuskarzinome liegt).

Ein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied besteht beim Bronchuskarzinom und beim malignen Melanom nicht.

Geschlechtsverteilung

Bei den untersuchten n = 87 Hirnmetastasen waren mit 55 (=63%) männliche und 32 (37%) weibliche Patienten betroffen.

Abb. 10 zeigt für vier Untergruppen, Bronchuskarzinom, Mammakarzinom, Melanom und sonstige Tumoren die Häufigkeitsverteilung im Hinblick auf die oben errechneten Anteilswerte für beide Geschlechter.

$$^1) T_1 = 252 \quad (n_1 = 13, n_2 = 41), \text{ n.s.}$$

$$^2) T_1 = 176 \quad (n_1 = 11, n_2 = 41), \text{ n.s.}$$

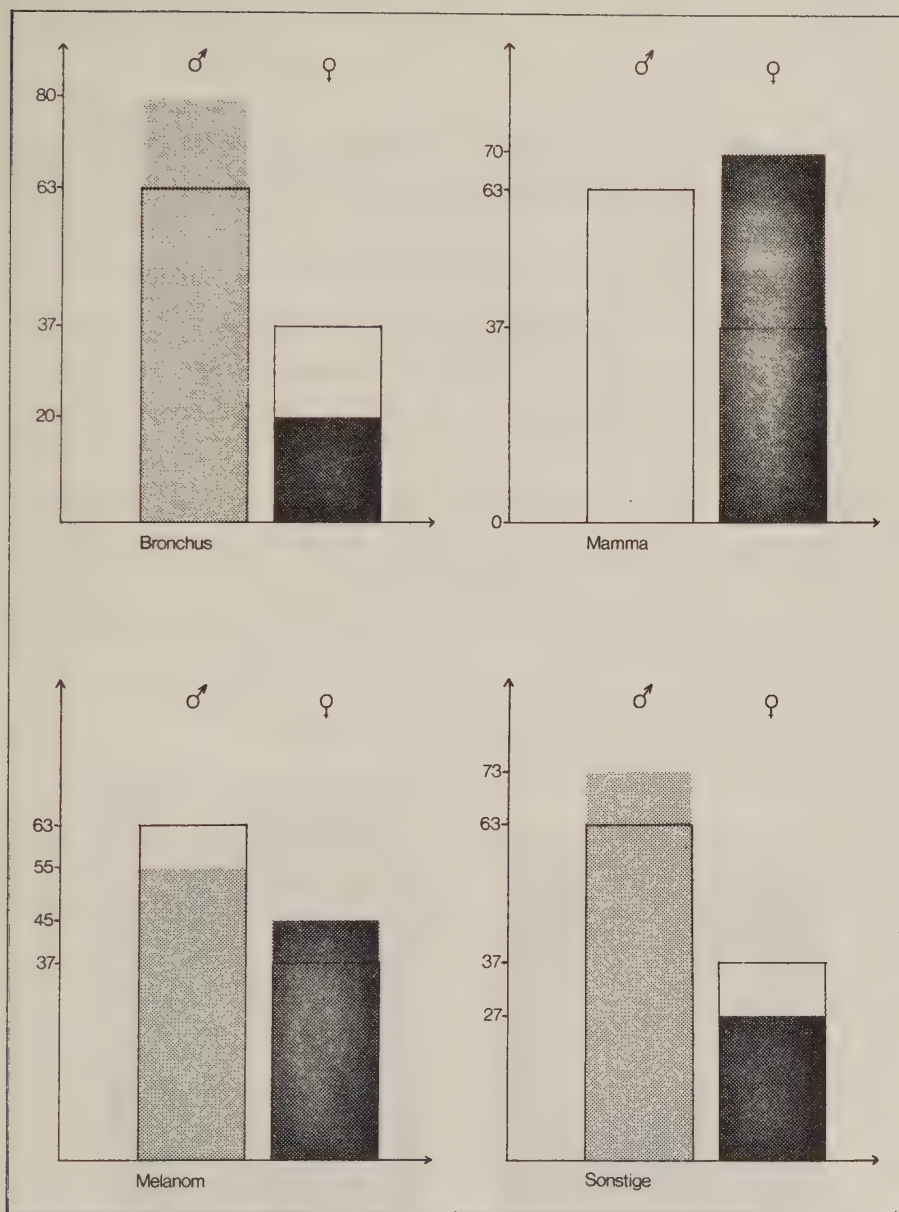


Abb. 11 Häufigkeitsverteilung von 4 Untergruppen, unterschieden nach Geschlechtern

Daraus ergibt sich, daß Männer überdurchschnittlich häufig an einer Hirnmetastase eines Bronchuskarzinoms erkranken, während eine Metastase eines Mammakarzinoms in unserer Stichprobe ausschließlich auf Patientinnen beschränkt ist (der einzige männliche Patient mit histologisch gesichertem Mammakarzinom, ein damals 30-jähriger Araber, entwickelte keine zerebrale Metastase). Beim malignen Melanom und in der Gruppe der sonstigen Tumoren folgen die Verteilungen den Anteilswerten 0.63 bzw. = 0.37.

Somit ergeben sich für die beiden Geschlechter in Abb. 11 dargestellten rel.Häufigkeiten, d. h. Wahrscheinlichkeiten für das Zugrundeliegen eines bestimmten Primärtumors bei Auftreten einer Hirnmetastase.

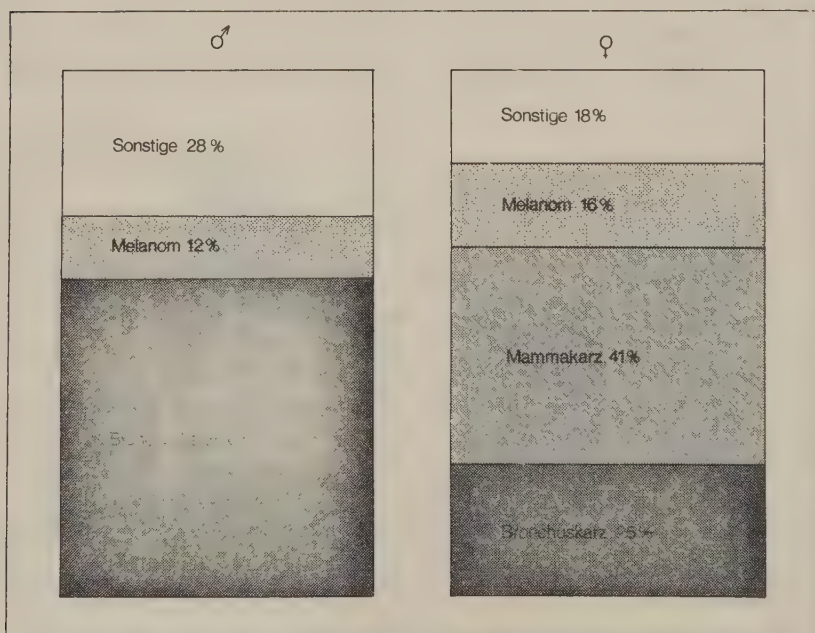


Abb. 12 Rel.Häufigkeiten spezifischer Hirnmetastasen für beide Geschlechter.

Topographie

Die bei $n = 87$ Patienten insgesamt diagnostizierten Hirnmetastasen betragen 179.

Sie verteilen sich insgesamt wie folgt:

Lokalisation	absolute (relative) Häufigkeit		ges.Häufigkeit
	links	rechts	
Hemisphäre	81 (.45)	72 (.40)	153 (.25)
Mittelhirn u. Hirnstamm	11 (.06)		11 (.06)
Kleinhirn	15 (.09)		15 (.09)
			179 (1.00)

Tab. 14 Topographische Verteilung der 179 Hirnmetastasen

Somit finden sich $81/153 = 52.9\%$ linkshirnige und 47.1% rechtshirnige¹ Metastasen, was jedoch weder unter Zugrundelegung des Vierfeldertests¹ noch bei Berechnung der Vertrauensgrenzen einer zugrundegelegten Binomialverteilung einem signifikanten Unterschied² entspricht.)

¹					
)	X	N 1 - X	1	N 1	
	1			72	81
	X	N 2 - X	2	N 2	
	2			76.5	76.5
	X	N - X		N	
				148.5	157.5
					306

²
 $\chi^2 = 0,277$, bei $df=1$ n.s.

²
) Signifikanzschranken bei $N = 153$ und $2 \alpha = 0.01$: (60;93)

Perifokales Ödem

Zur Beurteilung des perifokalen Ödems wurde eine Skala mit der Abstufung 0 bis 3 benutzt.

Die Schätzungen verteilten sich wie folgt:

Grad	Häufigkeit	
	absolut	relativ
0	23	.26
1	24	.28
2	32	.36
3	8	.09

Tab. 15 Verteilung der ödemausdehnung bei n = 87 Patienten

In einem Viertel der ausgewerteten Patienten lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung also kein Ödem vor.

Primärtumor	Median	$(\bar{x})$	Ö d e m				N
			Grad 0	1	2	3	
Bronchuskarzinom	1	(1,15)	15	9	13	4	41
Mammakarzinom	1	(1,39)	3	4	4	2	13
Melanom	1	(1,36)	1	5	5	-	11
Sonstige	2	(1,46)	4	6	10	2	27
	1	(1,29)	23	24	32	8	87

Tab. 16 Graduierung des perifokalen Ödems bei vier Untergruppen.

Eine Auswertung mit einem χ^2 -Kontingenztest ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Ödemgrads zwischen den vier Gruppen.)¹

¹
)

	Ö d e m			
	kein Grad 0	mittelgradig Grad 1	ausgedehnt Grad 2 oder 3	
Bronchus- karzinom	15 10,84	9 11,31	17 18,35	41
Mamma- karzinom	3 3,44	4 3,59	6 5,98	13
Melanom	1 2,91	5 3,03	5 5,06	11
Sonstige	4 5,82	6 6,07	12 10,12	22
	23	24	40	87

df=6
 $\chi^2 = 5,81$ n.s.

Multiplizität

Bei der Betrachtung der Multiplizität der insgesamt 187 Metastasen ergibt sich folgendes Verteilungsbild:

Anzahl Hirnmetastasen	Körpermetastasen				gesamt	(rel.)
	ohne	(rel.)	mit	(rel.)		
1	18	.44	9	.34	27	.40
2	10	.24	5	.19	15	.22
3	1	.025	6	.23	7	.10
4	4	.10	1	.04	5	.08
5	1	.025	1	.04	2	.03
6	3	.07	2	.08	5	.08
7	2	.05	0	.00	2	.03
8	0	.00	1	.04	1	.01
	41	1.00	26	1.00	67	1.00

Tab.17 Anzahl der intrazerebralen Metastasen ohne und mit gleichzeitig bestehenden Körpermetastasen.

Es fällt auf, daß die Häufigkeit für $m = 3$ Metastasen in der Gruppe mit Körpermetastasen um eine Größenordnung höher liegt, jedoch erreicht die χ^2 - Prüfgröße des Kontingenztestes nicht den zur Signifikanz ($\alpha = 0.05$) erforderlichen Wert¹). Somit spricht unsere Beobachtung nicht für einen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Körpermetastasen mit der Anzahl der Hirnmetastasen.

1
)

Hirnmetastasen	Körpermetastasen		
	nein	ja	
1	18 16,52	9 10,48	27
2	10 9,18	5 5,82	15
mehr als 2	13 15,30	12 9,70	25
	41	26	67

bei $df = 2$ $\chi^2 = 1,42$

$df = 2$

n.s.

Bei Einteilung der Hirnmetastasen in 4 Kategorien (1,2,3,mehr als 3) ergibt sich ein χ^2 -Wert von 7,23, der bei $df = 3$ ebenfalls nicht signifikant ist.

Wenn man die Metastasenanzahl in sämtlichen Kontrastmitteluntersuchungen in Abhängigkeit vom Primärtumor betrachtet, ergibt sich folgendes Bild:

Primärtumor	m	1	2	3	4	5	6	7	8	9	$\bar{x}$
Bronchuskarzinom	35	14	7	4	2	2	3	2	-	1	2,83
Mammakarzinom	10	5	1	2	1	-	1	-	-	-	2,30
Melanom	6	2	2	-	1	-	1	-	-	-	2,66
Sonstige	6	5	1	1	-	-	-	-	1	2	3,06
	67	27	15	7	5	2	5	2	1	3	

Tab.18 Verteilung der Metastasenanzahl in Abhängigkeit vom Primärtumor

Die Einschränkung auf Kontrastmittel-Computertomographien ermöglicht eine zuverlässigere Häufigkeitsschätzung.

40% (27/67) aller Hirnmetastasen sind singulär, 60% (40/67) multipel.-

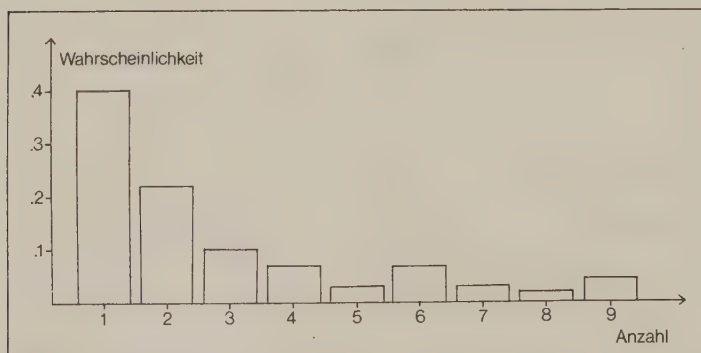


Abb.13 Verteilung der Hirnmetastasenanzahl für vier Primärtumorguppen.

Aufgeteilt nach den Primärtumorgruppen ergeben sich folgende Auftretenswahrscheinlichkeiten.

Primärtumor	Hirnmetastasen				
	singulär		multipel		
Bronchuskarzinom	14	.40	21	.60	35
Mammakarzinom	5	.50	5	.50	10
Melanom	2	.33	4	.66	6
Sonstige	6	.375	10	.625	16
	27	.40	40	.60	67

Tab. 19 Dichotome Aufspaltung der Metastasenhäufigkeit (singulär-multipel) in Abhängigkeit vom Primärtumor.

Danach besteht für das Mammakarzinom eine Tendenz zum singulären Auftreten, für das maligne Melanom eher eine Tendenz zur Multiplizität, beides jedoch nicht signifikant.)

1
)

	Anzahl 1	Metastasen 2	3 und mehr	
Bronchuskarzinom	14 14,10	7 7,84	14 13,06	35
Mammakarzinom	5 4,03	1 2,24	4 3,73	10
Melanom	2 2,42	2 1,34	2 2,24	6
Sonstige	6 6,45	5 3,58	5 5,97	16
	27	15	25	67

$\chi^2 = 2,27$
df = 6 n.s.

	Anzahl singulär	Metastasen multipel	
Bronchuskarzinom	14 14,10	21 20,90	35
Mammakarzinom	5 4,03	5 5,97	10
Melanom	2 2,42	4 3,58	6
Sonstige	6 6,45	10 9,55	16
	27	40	67

$\chi^2 = 0,57$
df = 3 n.s.

Lediglich in der Gruppe der Bronchuskarzinome ist die Patientenzahl ausreichend groß, um eine histologische Differenzierung durchzuführen.

Tab. 20 stellt die Häufigkeit der pulmonalen Histologien in der Literatur in Beziehung mit der Histologie der extirpierten Hirnmetastasen. Es fällt sofort auf, daß das Plattenepithelkarzinom, das beinahe die Hälfte aller Bronchuskarzinome ausmacht, sich nur mit etwa 10% bei den Hirnmetastasen wieder findet, während das mit 6% primär relativ seltene Adenokarzinom für mehr als ein Viertel aller Hirnmetastasen bei Bronchuskarzinom verantwortlich ist.

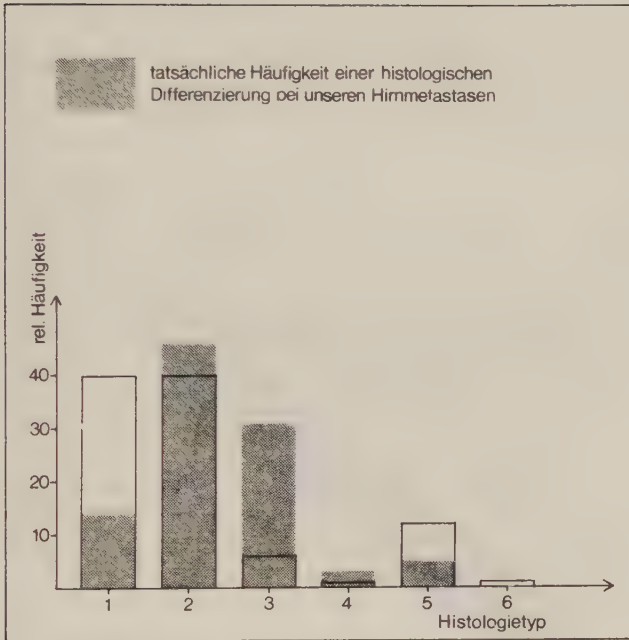
Ein Zusammenhang zwischen Tumorphistologie einerseits und Ödemgrad andererseits besteht nicht, während bei der Anzahl das kleinzellige anaplastische Karzinom, gefolgt vom Adenokarzinom führt. Das polymorphzellige solide Karzinom weist zwar den höchsten Mittelwert mit 7.0 auf, der jedoch nur auf zwei Meßwerten beruht und somit keine zuverlässige Schätzung darstellt. Relativ wenig Metastasen scheint das Plattenepithelkarzinom zu setzen.

Die unter Heranziehung des Wilcoxon Rangsummentestes berechneten Altersunterschiede waren jeweils zwischen Plattenepithelkarzinomen, kleinzellig anaplastischen Karzinomen und Adenokarzinomen nicht signifikant.

Wir beschränkten die Betrachtung auf die 35 Patienten mit einem Bronchuskarzinom, bei denen eine Kontrastmitteluntersuchung durchgeführt wurde.

Karzinom- Histologie	Häufigkeit (36)	Häufigkeit ass	rel. Häufigkeit	Median	Alter x	Multiplizität									Median	ödem median
						1	2	3	4	5	6	7	8	9		
Plattenepithelk.	.40	4	.11	58	61;04	3	1	-	-	-	-	-	-	-	1	2
kleinzell.anapl.C.	.40	16	.46	58	57;11	4	3	4	1	2	1	-	-	1	3	0
Adenokarzinom	.06	9	.26	52	55;07	5	1	-	1	-	2	-	-	-	-	1
Großzell.Karzinom	.01	1	.03	53	53;02	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Polymorphzell.solides C.	.12	2	.06	42	42;07	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
Alveolarzell C.	.01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Keine	-	3	.08	66	63;04	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
n = 35		1.00														
			1.00													

Tab.20 Aufgliederung der Bronchuskarzinommetastasen
nach Häufigkeit, Alter, Anzahl und Ödem



- 1 Plattenepithelkarzinom
- 2 kleinzell-anaplastisches Karzinom
- 3 Adenokarzinom
- 4 Großzell Karzinom
- 5 Polymorphzell.solides Karzinom
- 6 Sonst.

Abb. 14 Erwartete Häufigkeit der einer Hirnmetastase zugrunde liegenden Histologie vs beobachtete Häufigkeit

Somit liefert die Variable Tumorphistologie beim Bronchuskarzinom keine weiteren Aufschlüsse.

Eine überschlägige Bewertung des Informationsgewinnes durch Kontrastmittelgabe liefert die in Abb. 8 dargestellte Überlegung. Hierbei werden die relativen Häufigkeiten, eine oder mehrere Metastasen zu entwickeln, zwischen allen 52 Nativuntersuchungen und allen 65 Kontrastmitteluntersuchungen verglichen.

Eine geometrische Bestimmung der Integraldifferenz liefert ein gerastertes Flächenstück, das ca 25% des Integrals der Häufigkeitsdichte für Nativuntersuchungen entspricht, mit anderen Worten nehmen in einer genügend großen Population die insgesamt gefundenen Metastasen um 25% nach Kontrastmittelgabe zu.

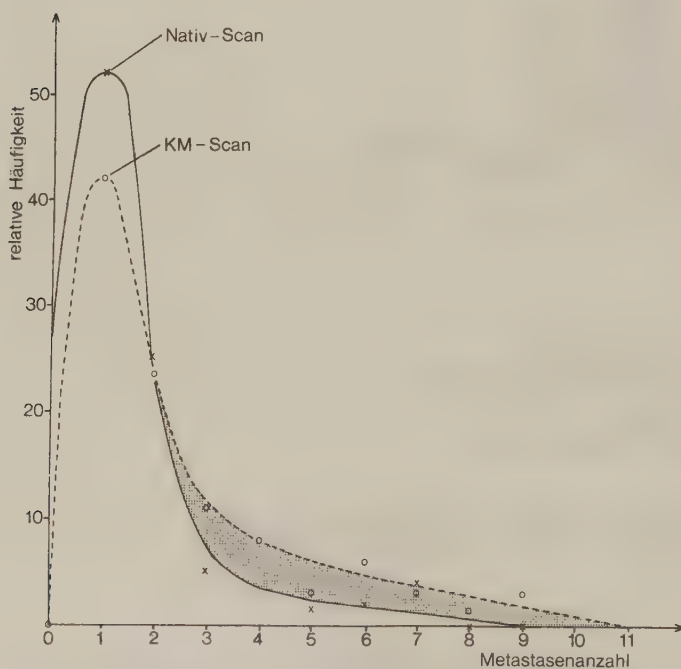


Abb. 15 Semiquantitative Auswertung des Informationsgewinnes durch Kontrastmittelgabe.

Eine Übersicht über die zur Verfügung stehenden Daten liefert Tabelle 21. Hieraus ist ersichtlich, daß insgesamt 31 CT-Untersuchungen vorliegen, bei denen ohne und mit Kontrastmittel tomographiert wurde. Bei insgesamt 21 weiterer Patienten fand nur eine Untersuchung ohne Kontrastmittel statt, während bei 34 Patienten nur eine Kontrastmitteluntersuchung durchgeführt wurde.

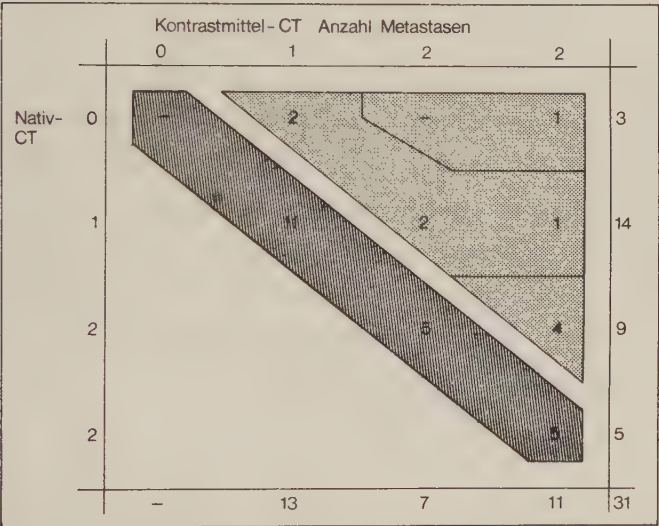


Abb. 16 Diagnostische Verbesserung durch Kontrastmittelgabe.

Setzt man nun die gerasteten Felder mit den schraffierten in Beziehung, ergibt sich ein diagnostischer Gewinn von $10 / 31 = 0.32$. Eine detaillierte Aufstellung gibt Tabelle 21.

Metas. Anzahl	ges.nativ	nur nativ	nativ	+KM	nur KM	ges KM
0	3 0.06	/	.10 3 /	-	/	0.00 /
1	27 0.52	13	.45 14 13	.42 14	0.42 27	
2	13 0.25	4	.29 9 7	.23 8	0.23 15	
3	3 0.057	2	.03 1 4	.13 3	0.11 7	
4	0.04	1	.03 1 2	.06 3	0.08 5	
5	1 0.02	1	- / /	- 2	0.03 2	
6	1 0.0?	/	.03 1 3	.10 1	0.06 4	
7	2 0.04	/	.07 2 1	.03 1	0.03 2	
8	/ -	/	- / /	- 1	0.01 1	
9	/ -	/	- / 1	.03 1	0.03 2	
52	1.00	21	1.00 31 31	1.00 34	1.00 65	

Tab. 21 Häufigkeiten des Auftretens einer diskreter Metastasenanzahl bei Nativ-, Kontrastmittel-, und kombinierten Untersuchungen

7 dieser 10 Patienten sind solche mit einem Bronchuskarzinom, 2 mit Mammakarzinom und 1 mit einem malignen Melanom, wobei insbes. das Bronchuskarzinom überrepräsentiert erscheint.

Therapeutische Konsequenzen im Sinne einer neu aufgetretenen oder nicht fortbestehender Operationsindikation ergibt sich in 5 von 31 Fällen, also in 16% (in Abb. 16 umrandete Felder). Diese Größe bleibt konstant, wenn man sich bei der Betrachtung auf nur diejenigen 16 Patienten beschränkt, die bei vorliegender singulärer Hirnmetastase keine weiteren Körpermetastasen aufweisen. Es ergeben sich dann echte therapeutische Konsequenzen in 4 von 16 Fällen, also bei 25%!

Bei $n = 15$ Patienten lagen genaue Angaben über den Sterbetag vor. Die Überlebenszeiten nach Diagnosestellung einer intrazerebralen Metastase betrugen zwischen 6 und 423 Tage, im Mittel 100 Tage.

Tab. 22 zeigt deutlich, daß die beiden einzigen Überlebenden nach einem Jahr Patientinnen mit einem Mammakarzinom waren, bzw. die Hälfte der Mammakarzinompatientinnen ein Jahr überlebten.

Insgesamt überlebten 73 % einen Monat,

20 % ein Vierteljahr und nur etwa

10 % ein Jahr.

Eine Beziehung der Überlebensdauer zur Größe der Metastase(n) bzw. Zahl der Metastasen besteht nicht.

(Tage)	Bronchusk.	Mammak.	Melanom	Sonst
1 - 7		1		
8 - 30	2		1	
31 -180	6	1		2
181-360				
360-		2		
$\bar{x}$	60,4	224,3	(20,0)	54,5

Tab.22 Survival, nach Primärtumoren aufgeschlüsselt.

DISKUSSION

Hinsichtlich der Häufigkeitsverteilungen sind unsere erhobenen Daten konkordant mit denen der Literatur.

Auch die Geschlechtsverteilung männlich/weiblich mit .63 /.37 stimmt sehr gut mit den Angaben in der Literatur überein.

An einem großen Sektionsgut ($n = 2552$) des Pathologischen Institutes der Universität München wurde die Geschlechtsverteilung in 5 Altersgruppen untersucht (4).

Unter Zuhilfenahme des BAYES-Theorems wurden dort die Wahrscheinlichkeiten errechnet, daß beim Vorliegen z. B. einer ZNS-Metastase ein bestimmter Primärtumor zugrunde liegt. Unsere Daten liegen in der dortigen mittleren Gruppe. Hinsichtlich der topographischen Verteilung finden wir ebenfalls eine Tendenz zur linkshirnigen Absiedlung, ohne daß wir jedoch einen signifikanten Unterschied nachweisen konnten (5). Auch bei der Multiplizität decken sich unsere Erhebungen beinahe vollständig mit den Literaturangaben. Insgesamt dominieren die multiplen Metastasen leicht, nicht jedoch beim Mammakarzinom, die Gruppenunterschiede sind jedoch nicht signifikant.

Eine Heranziehung histologischer Daten erbrachte keinen Informationsgewinn.

Der durch Kontrastmittel hervorgegangene Nutzen, der nach den verschiedenen Schätzverfahren 25 - 32 % ausmacht, und bei 14 von 16 Patienten, somit bei 25 % zu einer therapeutischen Konsequenz führt, ist damit so erheblich, daß er bei weitem die Kosten überwiegt, besonders seit Einführung der neuen Kontrastmittelgeneration.

Wir schließen, daß auch nach kritischer Einbeziehung aller Kostenfaktoren die Durchführung einer Kontrastmitteluntersuchung bei der Hirnmetastasen-diagnostik dringend angezeigt ist. Hinsichtlich der Überlebensrate sind unsere Zahlen mit $x = 100$ (Tagen) geringfügig besser als in der Literatur (5) , wobei besonders beim Mammakarzinom und beim Hyper-nephroiden Karzinom lange Überlebenszeiten durch den neurochirurgischen Eingriff gewonnen werden können (67).

Zusammenfassung

87 Patienten der Göttinger Universitätsklinik, die an einer Hirnmetastase erkrankt sind, wurden nach Alter, Geschlecht, Primärtumor, Lokalisation, Multiplizität, Metastasengröße und perifokalem Ödem ausgewertet. Eine weitere Untergliederung nach Histologie wurde in der Gruppe der Bronchuskarzinome durchgeführt.

Durchschnittlich am ältesten waren Patienten mit unbekanntem Primärtumor, bzw. mit einer Bronchuskarzinommetastase, am jüngsten solche mit einem malignen Melanom.

Männliche Patienten waren zu 63 %, weibliche zu nur 37% betroffen, für beide Geschlechter ergeben sich deutlich verschiedene Verteilungsmuster der Primärtumoren, wobei beim Mann das Bronchuskarzinom mit 60%, bei der Frau das Mammakarzinom mit etwas über 40% dominiert.

85% aller insgesamt 179 Metastasen finden sich in beiden Cortices, 15% verteilen sich mit 6, bzw. 9% auf Mittelhirn und Hirnstamm, bzw. Cerebellum. Es scheint eine Bevorzugung der linken Seite zu bestehen, die jedoch einer statistischen Überprüfung nicht stand hält.

Das in 75% aller Metastasen auftretende Umgebungsödem weist keine Spezifität auf.

Metastasen treten etwas häufiger auf beim Bronchuskarzinom und beim malignen Melanom, beim Mammakarzinom jedoch gleich häufig wie singuläre. Auch diese Unterschiede sind nicht signifikant.

Bei der Betrachtung der Histologien beim Bronchuskarzinom ist bemerkenswert, daß die Metastasierungstendenz beim Adenokarzinom überdurchschnittlich und beim Plattenepithelkarzinom eher unterdurchschnittlich ist. Der Anteil der kleinzelligen anaplastischen

Hirnmetastasen entspricht dem Anteil von 40% bei allen Lungenkarzinomen. Die Computer-Tomographie ist nach wie vor wichtigstes diagnostisches Verfahren zur Feststellung von Hirnmetastasen. Der Kostenfaktor Strahlung ist hinsichtlich der jährlichen Gesamtdosis unerheblich. Die Verwendung der heute beinahe risikolosen jodinierten Kontrastmittel liefert einen Informationsgewinn von 25 - 32% und führt in 16 - 25% zu therapeutischen Konsequenzen, etwa bei jedem 5. Patienten, so daß unter Einbeziehung monetärer, strahlenbiologischer und pathophysiologischer Kosten generell auf die Applikation nicht verzichtet werden kann.

Appendix - Originaldaten

O R I G I N A L D A T E N
(n = 87 Patienten mit Hirnmetastasen d.Göttinger Kliniken)
-Anfang / Archivierungsdaten-

M/W	Name	Vorname	geboren	Archi.Nr	CT-Code	Datum-CT	Alter	Exitus
F	F	Rosemarie	01/08/29	1710923N	1196/82	03/30/82	53,02	/ /
F	S	Nicola	11/15/31	1133756N	278/78	08/29/78	46,09	09/26/78
M	A	Lothar	11/30/40	2707357N	4947/81	12/08/81	41,01	/ /
M	T.	Alfred	03/12/14	0562165N	72/80	01/09/80	65,10	04/02/80
M	L	Siegfried	11/03/31	1091042N	2388/81	06/19/81	49,07	/ /
F	M	Elisabeth	10/12/21	1860682N	1733/81	05/13/81	59,07	/ /
M	K	Dorce	05/05/19	1940104N	1160/81	03/25/81	61,10	/ /
M	B	Fritz	04/04/10	1111825N	226/78	08/17/78	68,04	/ /
F	W	Margarethe	03/07/33	1823183N	4375/81	10/29/81	48,07	/ /
F	F	Eva Dr.	11/07/22	2315807N	3354/82	09/01/82	59,10	10/16/82
M	O	Branko	01/18/37	1202537N	2832/80	08/27/80	43,07	/ /
M	R	Birger	10/22/46	101644XN	321/80	01/30/80	33,03	/ /
F	R	Anneliese	03/24/22	2544717N	4900/81	12/03/81	59,09	/ /
M	R	Friedrich	11/15/30	2663899N	72/82	01/07/82	51,02	/ /
M	H	Helmut	03/16/23	2896230N	3854/82	10/07/82	59,07	/ /
M	F	Ludwig	12/06/24	1283782N	806/79	04/12/79	54,04	/ /
F	H	Gertrud	12/05/12	2513226N	2530/81	06/29/81	68,06	/ /
F	M	Gerda	01/11/20	2184559N	4131/81	10/14/81	61,09	/ /
F	N	Waltraud	08/24/32	0815802R	942/83	03/04/83	50,07	05/12/83
F	H	Elke	04/02/44	0321516N	440/80	02/08/80	35,10	02/14/80
F	A	Lotte	08/26/22	0350281N	4470/81	11/04/81	59,03	/ /
F	K	Barbara	08/13/38	1817426N	3982/81	10/05/81	53,02	11/15/82
F	Sch	Hannelore	06/15/48	1879790N	1047/83	03/11/83	34,09	/ /
F	F	Gisela	04/24/25	156708XN	2834/80	08/27/80	55,04	10/31/81
F	K	Elke	10/30/39	2011425N	722/82	02/22/82	42,04	/ /
F	A	Aenne	12/29/29	172360XN	2783/79	11/29/79	49,11	/ /
F	H	Angelika	03/25/50	0064130N	2044/81	05/20/81	31,02	/ /
F	P	Gisela	04/06/40	0803065N	3082/80	03/16/80	39,11	/ /
F	W	Martha	06/25/29	1147277N	2885/80	09/01/80	51,03	/ /
F	L	Anna	07/24/97	1757962N	1213/82	03/31/82	84,08	/ /
M	R	Horst	07/12/48	2664208N	4260/81	10/22/81	33,03	/ /
F	W	Jutta	04/17/50	0910090N	224/81	01/20/81	30,09	/ /
M	K	Harald	02/21/51	0200433N	528/81	02/09/81	30,00	/ /
F	W	Christine	03/04/59	2711338N	4709/81	11/22/81	22,08	/ /
M	R	Karl-Heinz	11/22/44	0182540N	1391/81	04/16/81	36,05	/ /
M	V	Friedrich	02/18/35	1071238N	2925/81	07/20/81	46,05	/ /
F	H	Else	12/22/24	0845604N	462/78	10/03/78	53,10	/ /
M	K	Karl-Heinz	10/06/35	1350366N	2570/81	07/01/81	45,07	/ /
F	R	Erna	10/13/20	0155578N	1895/79	08/28/79	58,10	09/18/79
M	B	Günther	02/15/29	0502510N	264/81	01/22/81	51,11	/ /
M	Sch	Karl	05/03/06	1041398N	96/82	01/09/82	75,08	03/12/82
M	B	Günther	06/22/27	3205983N	1178/83	03/21/83	55,09	/ /
M	D	Franz Dr.	05/16/36	2676133N	3447/82	09/07/82	46,04	/ /
M	F	Armin	05/07/55	1535145N	106/83	01/11/83	27,08	/ /
M	K	Carsten	01/04/65	0643939N	309/83	12/20/79	14,11	/ /
M	St	Karl	08/31/14	2971720N	1693/83	04/25/83	68,08	/ /
F	B	Charlotte	08/12/14	2279592N	2882/81	07/16/81	66,11	/ /
M	M	Willy	01/01/20	2954834N	1958/82	05/28/82	62,04	/ /
F	B	Irmgard	04/01/23	2177870N	3493/80	10/16/80	57,06	/ /

03/10/86

2

O R I G I N A L D A T E N
(N = 87 Patienten mit Hirnmetastasen der Göttinger Kliniken)
-Fortsetzung 2 / CT-Befunde-

M/W	Name	Computertomograph.	Befund	N #	KM #	Ödem	max.0 #	Vol.
F	F	R	TEM	N E J	1	3	35	4 25.7
F	S	HSG,L	FRO,R FRO,OCC	J 2 J	6	0	30	2 9.4
M	A	HSG,R	MITTELH	J 0 J	3	0	23	2 5.5
M	Th	R	FRO,OCC,L PAR	J 3 J	3	2	25	2 6.5
M	L	R	FRO,L PAR,L TEM	J 2 J	3	2	35	3 19.2
F	M.	R	OCC,FRO,L FRO,PAR	N E J	4	1	30	3 14.1
M	K	R	TEM	J 1 J	1	2	10	1 0.5
M	B	HSG		J 1 N	E	0	10	1 0.5
F	W	L	PAR	J 1 N	E	3	30	3 14.1
F	F	HSG,L	PAR,FRO	J 5 N	E	1	25	2 6.5
M	O	R	OCC,L PAR	J 2 J	2	2	20	2 4.2
M	R.	R	OCC,TEM,L PAR,MITTE,HSG	J 7 J	9	1	30	3 14.1
F	R	L	OCC,R OCC,TEM	J 3 N	E	2	25	3 9.8
M	R.	L	OCC,FRO	N E J	2	2	10	1 0.5
M	H	R	PAR,TEM	N E J	2	2	20	2 4.2
M	F	L	TEM	J 1 J	1	0	10	1 0.5
F	H	L	FRO,R FRO	J 2 N	E	1	25	2 6.5
F	M	MITTELH,R	OCC,TEM,PAR,FRO	N E J	6	2	35	2 12.8
F	N	R	TEM	N E J	1	2	25	2 6.5
F	H	MITTELH		J 1 J	1	1	10	2 1.0
F	A	L	PAR,R PAR	N E J	2	1	15	1 1.2
F	K	L	TEM,PAR,R FRO	J 3 N	E	2	25	2 6.5
F	Sch	L	PAR,OCC,R FRO	J 2 J	3	3	20	2 4.2
F	F	R	FRO	N E J	1	0	25	1 3.3
F	K.	L	TEM	J 0 J	1	0	10	2 1.0
F	A	R	PAR	J 1 J	1	3	45	6 63.6
F	H	L	PAR,FRO,HSG	N E J	4	1	15	2 2.4
F	P	R	FRO,OCC,L TEM	N E J	3	2	35	4 25.7
F	W	HSG		J 1 N	E	0	10	1 0.5
F	L	R	TEMP	J 0 J	1	2	25	3 9.8
M	R	L	FRO	N E J	1	1	15	1 1.2
F	W	L	FRO,R TEM	N E J	2	2	50	5 65.4
M	K	L	FRO	J 1 N	E	1	10	1 0.5
F	W	L	PAR,R PAR	J 2 N	E	1	15	1 1.2
M	R	L	OCC,PAR,TEM,FRO,R FRO P	J 6 J	6	2	35	5 32.1
M	V	L	FRO,TEM,OCC,R PAR	J 4 J	4	2	35	3 19.2
F	H	L	TEM,R FRO,PAR,TEM	J 4 N	E	0	25	2 6.5
M	K	L	OCC	J 1 N	E	1	35	5 32.1
F	R	MITTELH		J 1 N	E	1	45	3 31.8
M	B	R	TEM,L TEM	N E J	2	2	20	2 4.2
M	Sch	R	OCC	J 1 J	1	2	20	2 4.2
M	B	L	OCC,PAR,R PAR,MITTELH	N E J	8	1	20	2 4.2
M	D	HSG		J 1 N	E	0	25	2 6.5
M	F	L	OCC	N E J	1	2	35	4 25.7
M	K	L	TEM	J 1 N	E	0	40	5 41.9
M	St	L	OCC	J 1 J	1	2	25	3 9.8
F	B	L	FRO	J 1 N	E	2	15	4 4.7
M	M	L	PAR	N E J	1	3	20	2 4.2
F	B	R	OCC,HSG	J 2 J	2	1	25	2 6.5

O R I G I N A L D A T E N
(n= 87 Patienten mit Hirnmetastasen der Göttinger Kliniken)
-Fortsetzung 3 / klin.Befund u.Histologie -

M/W	Name	Klin.Diagnose	Histologie
F	F	Bronchus, Mediastinum	Großzell, undiff
F	S	Bronchus, Mediastinum	Adeno, entdiff.
M	A.	Bronchus, Mediastinum	Kleinzell, undif
M	Th	Bronchus, Nebennieren	Kleinzell, anapl
M	L	Bronchus, Skelett	Kleinzell
F	M	GI (Gaster)	
M	K	GI (Kehlkopf)	Platenepi, verho
M	E	GI (Parotis li)	Adeno
F	W	GI (Rectum)	
F	F	GI (Sigma), Lunge	Adeno
M	O	Hoden	Seminom
M	R	Hoden, Lunge	Carcinom, embryo
F	R	Hypernephrom	
M	R	Hypernephrom	
M	H	Hypernephrom li, Lunge	
M	F	Hypernephrom, lokal	
F	H.	Mamma	
F	M	Mamma	
F	N	Mamma	solides(-)
F	H	Mamma	
F	A.	Mamma, LK	solid, scirrhus
F	K	Mamma, LK	solides
F	Sch.	Mamma, LK	
F	F	Mamma, LK, Skelett	Drüsenzell
F	K	Mamma, Leber, Skelett	Ductus(-)
F	A	Mamma, Lunge, Skelett	Ductus, cribrifo
F	H	Mamma, Lunge, Skelett	
F	P	Mamma, Lunge, lokal	solides
F	W	Mamma, lokal, Skelett	scirrhus
F	L	Melanom	Lentigo maligna
M	R	Melanom	
F	W	Melanom	
M	K	Melanom	
F	W	Melanom	
M	R	Melanom I (Crus li), Leber	
M	V	Melanom III (Bauch re)	
F	H	Melanom III (Crus)	
M	K	Melanom III (Skalp)	
F	R	Melanom (Crus re)	
M	B	Melanom (Schulter re), LK	
M	S	Prostata, LK	Adeno, mitteldif
M	B	Prostata, Lunge, Leber	
M	D	Sarkom (Crus li), Lunge	anapl, chondrobl
M	F	Sarkom (Crus re), Lunge	
M	K	Sarkom (LWS)	EWING
M	St	unbek. PrimärTU	kleinz. undiffCA
F	B	unbek. PrimärTU	Adeno, Schleimbi
M	M	unbek. PrimärTU	
F	B	unbek. PrimärTU	Adeno

ORIGINALDATEN
(N = 87 Patienten mit Hirnmetastasen der Göttinger Kliniken)
-Fortsetzung 4 / Therapie-

M/W	Name	Anzahl(KM-CT)	OP-Datum	Radiatio	Chemotherapie
F	F	1	/ /	K,S(50Gy)	VP16,Platin
F	S	6	/ /		
M	A	3	/ /		
M	Th	3	/ /		
M	L	3	/ /		ACO
F	M	4	/ /		
M	K	1	/ /	K	Poly
M	B	E	09/15/77	+	
F	W	E	/ /		Poly
F	F	E	01/15/80	S(30Gy)	5FU,CCNU,Vindes
M	O	2	/ /		
M	R	9	/ /	display	Adri,Bleo,Velbe
F	R	E	/ /	K	CCNU,Bleo,Holox
M	R	2	/ /		Hormon,BCNG,Rod
M	H	2	/ /	S(50Gy)	
M	F	1	/ /		Klinovir
F	H	E	/ /		
F	M	6	/ /	K	Vindesin,Adribl
F	N	1	/ /	K	VAC
F	H	1	/ /	2x	Schweizer,FAC
F	A	2	/ /	K	Masterid,
F	K	E	/ /	K,Myelon,S	Poly
F	Sch	3	/ /	K	Poly
F	F	1	/ /	BWS	MitimycinC
F	K	1	/ /	S	VAC/MAP
F	A	1	/ /	K	CMF,Horm.,Clino
F	H	4	/ /		(6)5FU,CMF,ENDO
F	P	3	/ /	K	Poly
F	W	E	/ /	K	FAC,Adri,Endo,V
F	L	1	/ /		
M	R	1	05/15/82		Poly
F	W	2	/ /	K	DTIC
M	K	E	/ /		
F	W	E	/ /		
M	R	6	04/30/81	S(60Gy)	BCG,DTIC
M	V	4	/ /		BCG,DTIC
F	H	E	/ /	K	DTIC,Bleo,Vinc
M	K	E	/ /		Bleo,Vinc,DTIC
F	R	E	/ /		Immun,DTIC,Bleo
M	B	2	/ /		BCG
M	Sch	1	/ /	K	Merbenthol
M	B	8	/ /		Hormon,MTX,CCNU
M	D	E	/ /		Adri,Vin,DTIC,E
M	F	1	/ /	K	T9,Velbe,Endoxa
M	K	E	/ /	S	Poly
M	St	1	05/15/83		
F	B	E	/ /		
M	M	1	06/15/82	Adeno	
F	B	2	02/26/81		

ORIGINALDATEN
(n = 87 Patienten mit Hirnmetastasen d.Göttinger Kliniken)
-Anfang / Archivierungsdaten-

M/W	Name	Vorname	geboren	Archi.Nr	CT-Code	Datum-CT	Alter	Exitus
M	P	Wilhelm	09/19/10	2473003N	5081/81	12/17/81	71,03	/ /
M	J	Helmuth	06/14/25	3106497N	3845/82	10/06/82	57,04	/ /

O R I G I N A L D A T E N
 (N = 87 Patienten mit Hirnmetastasen der Göttinger Kliniken)
 -Fortsetzung 2 / CT-Befunde-

M/W Name Computertomograph. Befund N # KM # Ödem max.0 # Vol.

M	P	L TEM,R TEM,OCC	N E J	3	1	15	1	1.2
M	J	L OCC,TEM	J 2 J	2	2	30	3	14.1

O R I G I N A L D A T E N
(n= 87 Patienten mit Hirnmetastasen der Göttinger Kliniken)
-Fortsetzung 3 / klin.Befund u.Histologie -

M/W	Name	Klin.Diagnose	Histologie
M	P	unbek.PrimärTU,LK	kleinzell,anapl
M	J	unbek.PrimärTU,Lunge	Adeno

Page No. 3
03/10/86

O R I G I N A L D A T E N
(N = 87 Patienten mit Hirnmetastasen der Göttinger Kliniken)
-Fortsetzung 4 / Therapie-

M/W	Name	Anzahl(KM-CT)	OP-Datum	Radiatio	Chemotherapie
M	P	3	/ /	S(60Gy)	Platin,VP16
M	J	2	11/15/82		Platin,VP16

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 AMBROSE, J.: Computerized transverse axial scanning (tomography):
Part 2. Clinical application.
Brit. J. Radiol., 46, 1023-1047, 1973
- 2 AMBROSE, J., GOODING, M. R. & RICHARDSON, A. E.: Sodium iothalamate as an
aid to diagnosis of intracranial lesions by computerized
transverse axial scanning.
Lancet, ii, 669-674, 1975
- 3 BAKER, H. L., CAMPBELL, J. K., HOUSER, O. W., REESE, D. F., SHEEDY, P. F. et al
Computer assisted tomography of the head.
MAYO Clinic Proceedings, 49, 17-27, 1974
- 4 BASSERMANN, R., LUDWIG, G., HÖLZEL, D. & EDER, M.
Hämogene Organmetastasen-welcher Primärtumor?
Pathologie, 5, 13-20, 1984
- 5 BERLIT, P. & GÄNSHIRT, H.
Metastasen des Nervensystems .
Nervenarzt, 56, 410-416, 1985
- 6 BRAND, F., CLAR, H. E., ROBEL, H. & BAMBERG, M.:
The importance of clinical follow-up in determining
the indications for operations in brain metastases.
in: PIOTROWSKI, W., BROCK, M. & KLINGER, M. (Hrg.): CNS Metastases
Advances in Neurosurgery 12. Berlin: Springer. 1984
- 7 BYK GULDEN: Wissenschaftliche Information.
Konstanz: 1984

- 8 CHIRAS,J.,GUEYE,M. & SALAMON,G.:
The role of computerised tomography in the diagnoses of cerebral metastases.
J.Neuroradiology,5, 333-349, 1978
- 9 CLAVERIA,L.E.,BOULAY,G.H.DU & KENDALL,B.E.:
The diagnostic limitations of computerised axial tomography in hemispheric tumours.
in: BORIES,J.(Ed.): Computerized axial tomography.
Berlin: Springer, 1978
- 10 CROCKER,E.F.,ZIMMERMANN,R.A.PHELPS,M.E. & KUHL,D.E.:
The effect of steroids on the extravascular distribution of radiographic contrast material and technetium pertechnetate in brain tumors as determined by computed tomography.
Radiology, 119, 471-474, 1976
- 11 CURRAN,W.J. & HYG,S.M.:
The health planners and computerized tomography: High technology, cost control, and judicial review.
N. Engl. J.Med.,293 , 229-234, 1975
- 12 DAVIS,J.M.,DAVIS,K.R.,NEWEHOUSE,J. & PFISTER,R.C.:
Expanded high iodine dose in computed cranial tomography:
A preliminary report.
Radiology, 131, 373-380, 1979

- 13 DECK,M.D.F.: Computed tomography of metastatic disease of the brain.
in:WEISS,L.,GILBERT,H.A. & POSNER, J.B.(Eds.):Brain metastasis.
Boston: Hann & Co. 1980, 208-241
- 14 DECK,M.D.F.,MESSINA,A.V. & SACKETT,J.F.:
Computer tomography in metastatic disease of the brain.
Radiology, 119, 115-120, 1976
- 15 DECKNER,R.: Wirtschaftlichkeit der Computertomographie.
Röntgenpraxis, 33, 209-215, 1980
- 16 DOMBAL,F.T.de & GREMY,F. (Eds.):
Decision making and medical care: Can information science help?
Amsterdam: North- Holland, 1976
- 17 DÖTTL,A. Calculation of profitability in computer tomography.
in: GERHARD,P. & KAICK,G.van (Eds.): Total body computerized
tomography.
Stuttgart: Thieme, 1979, 15-20
- 18 DOSCH,J.C.: Cerebral metastases.
in: BEART,A., JENMART,L. & WACKENHEIM,A. (Eds.):Clinical computer
tomography. Berlin: Springer, 1978, 128-130
- 19 EVANS,A.T. & KNOBLAUGH, R.A.:
Routine drip infusion pyelography.
Amer.J.Surgery, 119, 655-659, 1970
- 20 FAGAN,T.J.: Nomogram for Bayes theorem.
N. Engl. J. Med.293, 257, 1975

- 21 FISCHER, H.W. & DOUST, Vivienne L.:
An evaluation of pretesting in the problem of serious and fatal
reactions to excretory urography.
Radiology, 103, 497-501, 1972
- 22 FORTH, W., HENSCHLER, D. & RUMMEL, W. (Hrg.):
Pharmakologie und Toxikologie.
Mannheim: Bibliogr. Institut, 1980
- 23 FUCHS, W.A., VOCK, P. & HAERTEL, M.:
Pharmakokinetik intravasaler Kontrastmittel bei der Computer-
tomographie.
Radiologe, 19, 90-93, 1979
- 24 GADO, M.H., PHELPS, M.E. & COLEMAN, R.E.:
An extravascular component of contrast enhancement in cranial
computed tomography. Part II.
Radiology, 117, 595-597, 1975
- 25 GAWLER, J., BOULAY, G.H. du, BÜLL, J.W.D. & MARSHALL, J.:
Computer assisted tomography (EMI Scanner).
Lancet, ii, 419-423, 1974
- 26 GREENBERG, J.O., HOUSER, H., SHEPHERD, G., HARRIS, H. & ALVES, A.:
Contrast enhancement in CT scanning.
Neurology, 29, 910, 1979
- 27 GREENBERG, J.O.: Reply.
Neurology, 30, 561, 1980

- 28 GREGG,E.C.:Radiation risks with disgnostic X-rays.
Radiology,123, 447-453, 1977
- 29 GREITZ,T.,MÖLLER,A.,OLIVECRONA,H. & BERGSTRÖM,M.:
Diagnostic efficiacy and limitations of computer tomography in
posterior fossa lesions.
in: BORIES,J. (Ed.): Computerized axial tomography.
Berlin: Springer, 1978
- 30 GROTE,W.: Neurochirurgie
Stuttgart: Thieme, 1975
- 31 HACKER,H. & GRAU,H.: The prediction of tumor pathology in computed
tomography.
in: CARREA,R.,FLENI,LE VAY,D.(Eds.): Neurological surgery.
Amsterdam: Excerpta Medica, 1978
- 32 HAYMANN,L.ANNE,EVANS,R.A. & HINCK,V.C.:
Delayed high iodine dose contrast computed tomography.
Radiology,136, 677-684, 1980
- 33 HEATON,B. & MILLARD,SUSAN:
Radiation dose to critical organs of staff and patients during
neuroradiology.
Brit. J. Radiol.,52, 888-892, 1979
- 34 HENSON,R.A. & ULRICH.H.:
Cancer and the nervous system.
Oxford: Blackwell, 1982

- 35 HILAL, S.K. & CHANG, C.H.:
Specificity of computed tomography in the diagnosis of
supratentorial neoplasms.
Neuroradiology, 16, 535-539, 1978
- 36 HOLZNER, J.H. (Hrg.): Pathologie.
München: Urban & Schwarzenberg, 1981
- 37 HOUNSFIELD, G.N.: A method of and apparatus for examination of a
body by radiation such as X or gamma radiation.
Patentschrift 1283915.
London: The Patent Office, 1968
- 38 HOUNSFIELD, G.N.: Computerized transverse axial scanning
(tomography): Part I. Description of system.
Brit. J. Radiol., 46, 1016-1022, 1973
- 39 HOUNSFIELD, G.N.: Computed medical imaging.
Nobel lecture, 8. December 1979
Journal de Radiologie, 61, 459-468, 1980
- 40 HUCKMANN, M.S.: Clinical experience with the intravenous infusion of
iodinated contrast material as an adjunct to computed tomography.
Surg. Neurol., 4, 297-318, 1975
- 41 INGELFINGER, F.J.: Decision in medicine.
N. Engl. J. Med., 293, 254-255, 1975

- 42 ISHERWOOD, I., QUNG, I. M., BOWKER, K. W. & BRAMALL, G. K.:
Radiation dose to the eyes of the patient during neuroradiological
investigations.
Neuroradiology, 10, 137-141, 1975
- 43 KARRER, K., FLEISCHMANN, E. & HOCHPÖCHLER, F.:
Site in the Primary in intracranial metastases.
in: PIOTROWSKI, W. et al. (Eds.): CNS Metastases. Advances in
Neurosurgery.
Berlin: Springer, 1984
- 44 KATZ, M. A.: A probability graph describing the predictive value of
a highly sensitive diagnostic test.
N. Engl. J. Med., 293, 229-234, 1975
- 45 KAZNER, E., GRUMME, T., LANKSCH, W. & WENDE, S.:
Computed tomography (CT) and the operative indications for brain
tumors. A cooperative study of 3 university hospitals.
in: CARREA, R., FLENI & LE VAY, D. (Eds.): Neurological surgery.
Amsterdam: Excerpta Medica, 28-36, 1978
- 46 KIRSCHNER, H., BURMESTER, U. & STRINGARIS, K.:
CT-Tomometrie.
Strahlentherapie, 153, 616-619, 1977
- 47 KRAMER, R. A., JANETOS, G. P. & PERLSTEIN, G.:
An approach to contrast enhancement in computed tomography of the
brain.
Radiology, 116, 641-647, 1975

- 48 LANGE,S.,GRUMME,T. & MEESE,W.:
Zerebrale Computertomographie.
Berlin: Schering, 1977
- 49 LANGE,S.,STEINHOFF,H.AVILES,CH.,KAZNER,E. & GRUMME,T.:
Kontrastmittelkinetik in zerebralen Tumoren.
Fortsch.Röntgenstr.,130, 666-669, 1979
- 50 LANKSCH,W.: Contrast enhancement in brain tumors.
in: FELIX,R.,KAZNER,E. & WEGENER,O.H. (Hrg.):
Contrast media in computed tomography.
Amsterdam: Excerpta Medica, 1981
- 51 LATCHAW,R.E.,GOLD,L.H.A. & TOURJE,E.J.:
A protocol for the use of contrast enhancement in cranial computed
tomography.
Radiology,126, 681-687, 1978
- 52 LEWANDER,R.,BERGSTRÖM,M. & BERGVALL,U.:
Contrast enhancement of cranial lesions in computed tomography.
Acta Radiologica,19, 529-552, 1978
- 53 LISSNER,J. & HUG,O.: Radiologie I.
Stuttgart: Enke, 1980
- 54 LUSINS,J.O.,CHAYES,Z. & NAKAGAWA, H.:
Computed tomography and radionuclide brain scanning.
New York J. Med.,80, 185-189, 1980
- 55 LUSTED,L.B.: Introduction to medical decision making.
Springfield. III.: Ch. Thomas, 1968

- 56 LUSTED, L.B.: In the process of solution.
N. Engl. J. Med., 293, 255-256, 1975
- 57 MAURER, H.-J. & ZIELER, E. (Hrg.).
Physik der bildgebenden Verfahren in der Medizin.
Berlin: Springer, 1984
- 58 MOSELEY, I.F.: The use of contrast media as an adjunct to CT
scanning.
in: KÜHLER, W.J. (Ed.): Computer assisted tomography.
Amsterdam: Excerpta Medica., 26 - 45, 1977
- 59 MUMENTHALER, M.: Neurologie. 3. Aufl.
Stuttgart: Thieme, 1976
- 60 NEMEC, H.W. & ROTH, J.:
Über Strahlenbelastung des Kopfes, insbes. der Augenlinsen, bei der
axialen Tomographie mit dem EMI-Scanner.
Fortsch.Röntgenstr., 124, 526-530, 1976
- 61 NEW, P.F.J., SCOTT, W.R., SCHNUR, J.A., DAVIS, K.R. & TAVERAS, J.M.:
Computerized axial tomography with the EMI scanner.
Radiology, 110, 109-123, 1974
- 62 NICOLSON, G.L.: Cancer metastasis.
Scient. Amer., 240, 50-61, 1979
- 63 PAILLAS, J.E. & PELLET, W.: Brain metastases.
in: VINKEN, P.J. & BRUYN, G.W. (Eds.): Handbook of Neurology.
Tumours of the brain and skull. Part III.
Amsterdam: North Holland, 201-232, 1975

- 64 PALING,M.R.: Contrast dose for enhancement of computed tomograms of the brain.
Brit.J.Radiol.,52, 620-623, 1979
- 65 PAUCKER,S.G. & KASSIRER, J.P.:
Therapeutic decision making: A cost-benefit analysis.
N. Engl. J. Med., 293, 229-234, 1975
- 66 PENZHOLZ,H.: Surgical management of metastatic brain tumors.
in: PIOTROWSKI,W., BROCK, M. & KLINGER,M. (Hrg.):CNS Metastases
Advances in Neurosurgery 12. Berlin: Springer. 1984
- 67 PENZHOLZ,H.: Die metastatischen Erkrankungen des ZNS bei bösartigen Tumoren.
Acta neurochirurgica, Suppl.XVI. Wien: Springer, 1968
- 68 PERRY,B.J. & BRIDGES,C.: Computerized transverse axial scanning (tomography): Part 3.Radiation dose considerations.
Brit. J. Radiol. 46, 1048-1051, 1973
- 69 PIEPGRAS,U.: Neuroradiologie. Stuttgart: Thieme, 1977
- 70 POECK,K.: Neurologie. Berlin: Springer, 1977
- 71 POSNER,J.: Brain metastases: A clinician's view.
in: WEISS,L.GILBERT,H.A. & POSNER,J.B.(Eds.): Brain metastasis.
Boston: Hall & Co, 2-29, 1980
- 72 POTTS,D.G.,ABBOTT,G.F. & SNEIDERN,J.V.von:
National Cancer Institute Study: Evaluation of computed tomography in the diagnosis of intracranial neoplasms.
Radiology,136, 657-664, 1980

- 73 PRATT,A.D. & WHITE,W.W.: Drip infusion pyelography.
JAMA,202, 206-207, 1967
- 74 QUENCER,R.M.: Contrast enhancement in CT-scanning.
Neurology,30, 560, 1980
- 75 RADÜ.E.W.,KENDALL,B.E. & MOSELEY,I.F.:
Computertomographie des Kopfes.
Stuttgart: Thieme, 1980
- 76 RAIFFA,H.: Decision Analysis. Reading, Mass.:Addison-Wesley, 1968
- 77 RAO,K.C.V.G. & WILLIAMS,J.P.: Intracranial tumors: metastatic.
in: LEE,S.H. & RAO,K.C.V.G. (Eds.): Cranial Computer Tomography.
New York: McGraw-Hill, 1983
- 78 SCHERING: Wiss.Informationen.
Bergkamen, 1980, 1982, 1983
- 79 SCHICHA,H.: mündl.Mitteilung. 1981
- 80 SCHLAPS,D. & SCHLEGEL,W.:
Bildgebende Verfahren für die medizinische Diagnostik.
Deutsches Ärzteblatt, 83, 461-466, 1986
- 81 SCHWARTZ,W.B.,GORRY,G.A.,KASSIRER,J.P., & ESSIG,A.:
Decision analysis and clinical judgement.
Amer.J.Medicine, 55, 459-472, 1973
- 82 SHEHADI,W.H.: Adverse reactions to intravascularly administered
contrast media.
Amer.J.Radiol., 124, 145-152, 1975

- 83 SQUIRE,L.F.: Computertomographie des Gehirns.
Stuttgart: Thieme, 1978
- 84 STEINHOFF,H.,KAZNER,E.,LANKSCH,W.,GRUMME,T.,MEESE,W., et al.:
The limitations of computerised axial tomography in the detection
and differential diagnosis of intracranial tumors. A study based on
1304 neoplasms.
in: BORIES,J. (Ed.): Computerized axial tomography.
Berlin: Springer, 1978
- 85 TAPIAS,P.L.,DEBAENE,A.,BORRELY,P.,SARRANO,R. & LEGRE,J.:
An attempt at improvement of tissue diagnosis in brain tumours by
the study of densities at CAT.
in: BORIES.J. (Ed.): ebenda.
- 86 WEISBERG,L.A.: Computerized tomography in intracranial metastases.
Arch.Neurol.,36, 630-634, 1979
- 87 WEISS,L.: Introduction.
in: WEISS,L.GILBERT,H.A. & POSNER,J.B.(Eds.): Brain metastasis.
Boston: Hall & Co., 1980
- 88 WEITBRECHT,W.U. & THODEN, U.:
Wertigkeit klinisch-diagnostischer Verfahren bei Metastasen des
Zentralnervensystems.
Med.Klin.74, 1431-1434, 1979
- 89 WENDE,S.,AULICH,A.,SCHINDLER,E.,GRUMME,TH.,MEESE,W. et al.:
A German multicentre study of intracranial tumours.
in: KÜHLER,W.J. (Ed.): Computert assisted tomography.
Amsterdam: Experta Medica., 1977

- 90 WILSON, B.C. & SAGE, M.R.:
Radiation doses in computerized tomography.
Med.J.Austral.,2, 30-32 1979

(Ende Lit.)

Danksagung

An dieser Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. K. Rittmeyer als Leiter der Neuroradiologischen Abteilung der Universitätskliniken Göttingen für die Themenstellung und die Unterstützung bei der für die Arbeit notwendigen radiologischen Befunderhebung.

Frau Prof. Dr. A. Kollmannsberger bin ich als wissenschaftliche und menschliche Betreuerin zu ganz besonderem Dank verpflichtet.

Frau Christine Hengeler (Nixdorf Computer) danke ich für die Unterstützung in Belangen der Datenverarbeitung.

Frau Anni Schuster gebührt Dank für die unkomplizierte und rasche Anfertigung des Manuskriptes.

LEBENS LAUF

Am 21. April 1951 wurde ich, Leonhard M u s c h a w e c k, als Sohn des Architekten Julius Muschaweck und seiner Ehefrau Walburga, geb. Egg in München geboren.

Ich war Schüler am Kurt-Huber-Gymnasium in Gräfelfing und legte 1971 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1971/72 begann ich an der Universität Regensburg das Studium der Psychologie, Philosophie und Allg.Wissenschaftsgeschichte, das ich 1974 mit der Zwischenprüfung, bzw. 1976 mit dem Diplom abschloß. 1974/1975 verbrachte ich ein Jahr am King's College der Aberdeen University als Post-Graduate Student und schloß mit einem Master of Science-Degree ab.

1976-1977 war ich als DAAD-Stipendiat an der Oxford University (Magdalen College), wo ich neben einer Labortätigkeit mein Medizinstudium begann.

1979 absolvierte ich als Max-Planck-Stipendiat in Göttingen das Physikum, und erhielt nach dem Praktischen Jahr am Göttinger Klinikum am 4.11.1983 die Approbation als Arzt.

Seit dem 1. 12. 1983 arbeite ich an der Neurochirurgischen Klinik der Ludwig Maximilians-Universität München als Assistenzarzt bei Prof. Dr. F. Marguth.

